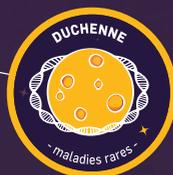
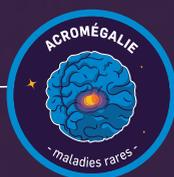




CAP SUR LES MALADIES RARES

avec Pfizer



Sommaire

- 2 Les maladies rares en France
- 3 Pfizer maladies rares en France
- 4 Pfizer, un acteur engagé dans la thérapie génique
- 6 L'acromégalie
- 8 Le déficit en hormone de croissance
- 10 L'amylose à transthyrétine
- 12 L'hémophilie
- 14 La Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)
- 15 La drépanocytose
- 16 Notes

Edito



Valérie Rizzi-Puéchal
Directrice
Division Maladies Rares
Pfizer France



Nadir Mammar
Directeur médical
Division Maladies Rares
Pfizer France

Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000¹. Mais lorsque l'on parle de maladies rares, on doit garder à l'esprit que l'ensemble des 7000 maladies rares identifiées touchent 4,5 % de la population française, soit près de 3 millions de personnes¹.

Sachant que la majorité des maladies sont sévères, chroniques et d'évolution progressive¹ et que 95 % d'entre elles sont sans traitement², elles représentent un réel enjeu de santé publique. C'est un domaine dans lequel un acteur comme Pfizer engage toute son expérience et son expertise pour réaliser des avancées qui changent la vie des patients.

En 2005, la France est le premier pays d'Europe à avoir décidé et mis en œuvre un Plan National de lutte contre les Maladies Rares (PNMR)¹. Malgré des avancées significatives et les démarches engagées, et alors que le quatrième PNMR est discuté³, il reste encore beaucoup à faire. Les patients et leur entourage restent confrontés à une errance diagnostique importante, à des inégalités de prise en charge, et à un manque d'information de l'ensemble des professionnels de santé⁴.

Notre pays est un terreau très fertile à la fois en recherche publique et en recherche privée, c'est pourquoi il est important de continuer à investir et soutenir la recherche et l'innovation en France. 30 % des projets de recherche portés par Pfizer France en 2022 sont sur les maladies rares⁵. Nous explorons de nouvelles approches pour traiter les maladies génétiques, comme la recherche sur les traitements par thérapie génique. Convaincus

que ces innovations représentent l'avenir de la médecine personnalisée, nous nous engageons dans le développement de thérapies géniques très spécifiques en utilisant des vecteurs AAV (vecteurs viraux adéno-associés). Puisque 4 maladies rares sur 5 sont d'origine génétique identifiée, les thérapies géniques pourraient contribuer à améliorer de manière significative la vie de millions de malades dans le monde¹.

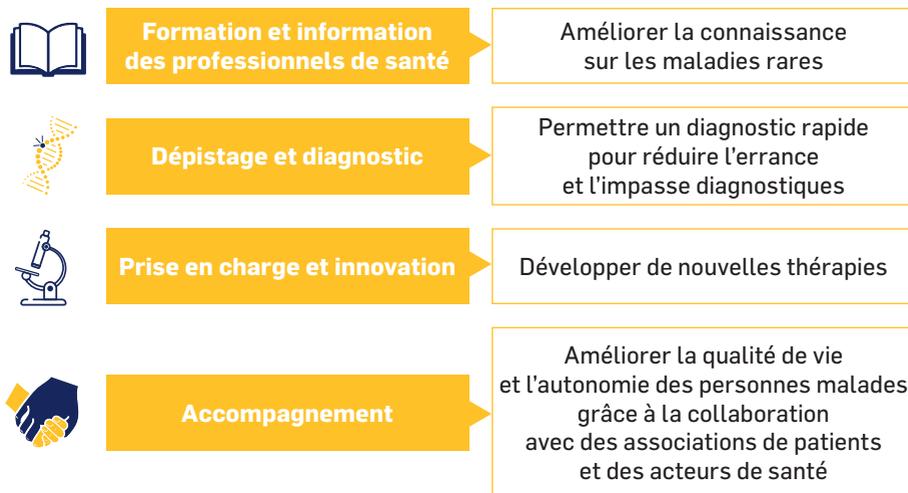
Notre combat contre les maladies rares se poursuit. Récemment nous avons fait l'acquisition de la société de biotechnologies Global Blood Therapeutics (GBT), spécialisée dans le développement de solutions thérapeutiques contre la drépanocytose, la maladie génétique la plus fréquente en France⁶ et dont l'incidence augmente⁷. A l'occasion de la journée mondiale de la drépanocytose 2023, les associations de la communauté ont dévoilé 27 recommandations qu'elles ont adressées au gouvernement. Ces propositions ont été regroupées dans un livre blanc codéveloppé durant des ateliers organisés par GBT/Pfizer.

Partenariats de recherche scientifique, innovations digitales, Intelligence Artificielle (IA), collaborations avec les soignants, les associations de patients, notre volonté est de travailler sur tous les fronts, et avec l'ensemble des acteurs, pour faire progresser la prise en charge, le diagnostic des maladies rares et améliorer la qualité de vie des patients. Nous soutenons ou menons plusieurs projets avec différentes associations de patients atteints de maladies rares chaque année avec la volonté d'agir aux différentes étapes du parcours de soins.

Les maladies rares en France



En France, les maladies rares représentent un enjeu majeur de santé publique dans lequel Pfizer est impliqué :

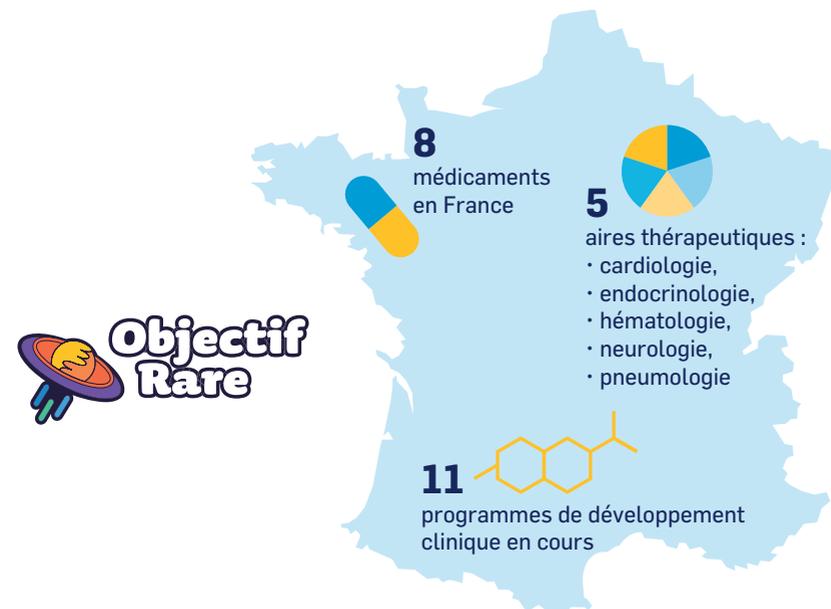


La France est le premier pays européen à avoir élaboré et mis en œuvre un plan national maladies rares¹.

Durant son troisième plan, notre pays souhaite accélérer le diagnostic, innover dans le domaine de la recherche et améliorer la qualité de vie et le parcours de soins des patients².

Le prochain PNMR 4 verra le jour en 2024⁹.

Pfizer maladies rares en France



■ OBJECTIF RARE

Objectif Rare est une nouvelle plateforme dédiée aux maladies rares, fruit d'un engagement de plus de 30 ans de Pfizer dans ce domaine, et de la volonté d'accompagner les patients et les professionnels de santé dans la prise en charge de ces pathologies.

Le site internet, Objectif Rare, permettra à quiconque s'intéressant aux maladies rares, d'accéder à des informations utiles, qui permettront d'accélérer le diagnostic, améliorer la prise en charge, et optimiser l'accompagnement des patients et des aidants.



Pfizer, un acteur engagé dans la thérapie génique

Qu'est-ce que
la thérapie génique ?

- La thérapie génique est une approche thérapeutique en pleine expansion qui pourrait traiter les maladies génétiques, non seulement des maladies rares mais aussi certains cancers¹⁰.
- La thérapie génique repose sur l'administration d'un gène fonctionnel ou «gène-médicament» qui va rétablir la production d'une protéine fonctionnelle dans un tissu cible et ainsi améliorer la santé des patients¹⁰.
- Il existe différentes techniques de thérapie génique, notamment le transfert de gène médicament, l'édition génomique, la modification de l'ARN, les cellules thérapeutiques ou encore les virus oncolytiques. En fonction de la technique utilisée, la thérapie génique permet d'importer la copie d'un gène fonctionnel dans une cellule cible, éliminer ou réparer un gène altéré directement dans la cellule, modifier l'ARN pour obtenir une protéine fonctionnelle, ou encore détruire des cellules tumorales¹⁰.

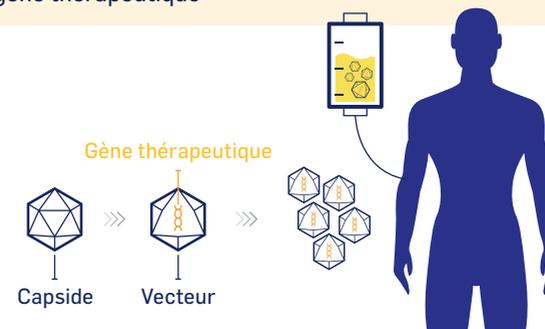
Les principes de la thérapie génique par transfert de gène

La thérapie génique par transfert de gène consiste à apporter un gène fonctionnel dans les cellules cibles du patient à l'aide d'un vecteur de transport, afin de permettre à l'organisme de synthétiser des protéines fonctionnelles¹¹.

La thérapie génique peut être administrée de manière in vivo ou ex vivo¹².

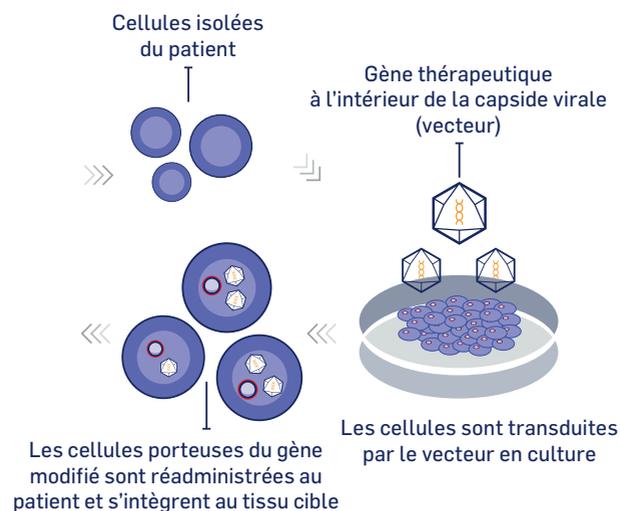
In vivo¹²

Administration directement au patient du vecteur transportant le gène thérapeutique



Ex vivo^{12,13}

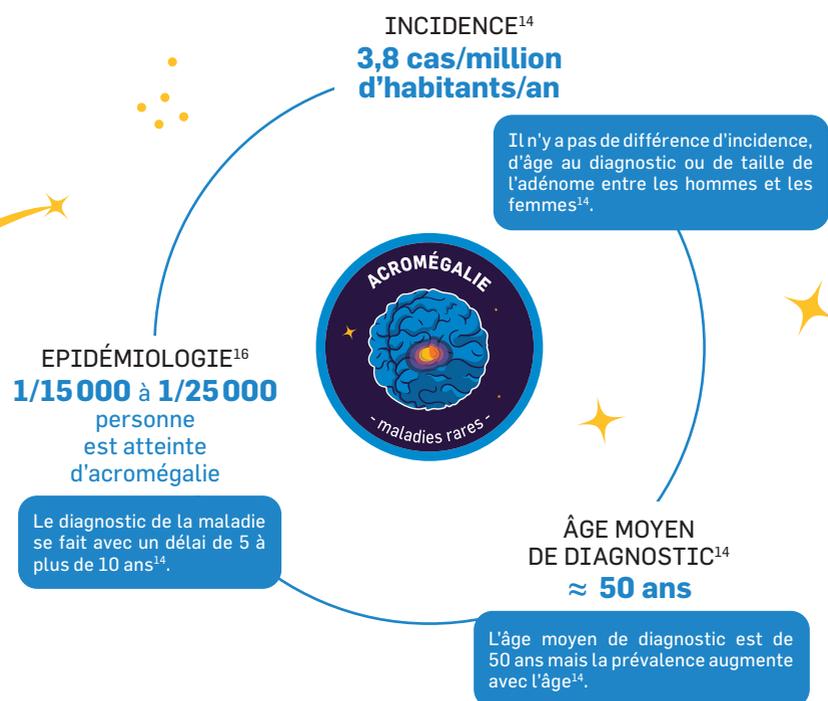
- Prélèvement de cellules chez le patient et culture *ex vivo*
- Transfert du vecteur contenant le gène thérapeutique aux cellules en culture
- Administration de ces cellules au patient



L'acromégalie

L'acromégalie est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance par un adénome hypophysaire, responsable d'un syndrome dysmorphique acquis, d'évolution progressive¹⁴. Les conséquences générales (rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques...) font toute la gravité de la maladie¹⁵.

Le diagnostic de l'acromégalie est d'autant plus complexe qu'elle peut être confondue avec d'autres maladies. Ses caractéristiques morphologiques peuvent aussi être attribuées, à tort, à une descendance génétique ou un trait de famille (grande taille, grandes mains...)¹⁶.



PROJETS

■ Acromégabox

Des documents adaptés à chaque étape du parcours patient, de l'annonce du diagnostic au suivi au long cours.

3 thématiques majeures identifiées :

- la maladie (signes, symptômes...)
- la prise en charge (traitements, examens, suivi...)
- la vie quotidienne (les injections, la fatigue, les aspects administratifs et juridiques...)



■ Beaux et Belles à croquer

Beaux
&
Belles
à croquer

En partenariat avec l'association de patients « Acromégales, Pas Seulement... », Pfizer a organisé la journée Beaux et Belles à croquer avec 3 ateliers orientés autour de l'image de soi :

- un atelier « estime de soi » animé par une psychologue afin de travailler sur l'expression positive.
- un atelier « make-up & contouring » pour que les femmes apprennent à assumer leur apparence, la corriger ou la sublimer par le maquillage.
- un atelier « colorimétrie et morphologie » animé par une styliste, pour apprendre à se mettre en valeur.

Le déficit en hormone de croissance

Le déficit en hormone de croissance est une maladie rare qui engendre un **ralentissement anormal de la croissance**. Sans diagnostic, ni prise en charge, les enfants atteints peuvent souffrir d'une croissance réduite, d'une puberté retardée et d'une petite taille à l'âge adulte¹⁷.



LE SAVIEZ-VOUS ?²⁰

Deux fois plus de garçons consultent en raison de leur petite taille que de filles. Pourtant ils ne sont pas susceptibles d'être plus petits.

PROJET

■ Campagne croissance « Quand je serai grand.e »

Campagne lancée par Pfizer et l'association Grandir pour **sensibiliser** parents et professionnels de santé à l'importance de **mesurer régulièrement la croissance des enfants**, et identifier le plus tôt possible un retard de croissance.

Ces deux **contes** pour enfants de **3 à 12 ans** embarquent petits et grands dans les aventures d'Ava et d'Esther, deux enfants touchés par un retard de croissance qui vont être pris en charge et accomplir de grandes choses.



Esther, l'aventurière



La voix d'Ava

L'amylose à transthyrétine

L'amylose à transthyrétine se définit par l'accumulation de dépôts de transthyrétine (protéine de transport) sous forme de fibrilles amyloïdes dans le système nerveux périphérique et des organes tels que le cœur, les reins, le tractus gastro-intestinal et les yeux²¹.

Du fait de la multiplicité des symptômes, il est fréquent que les patients consultent de nombreux spécialistes et que le diagnostic mette plusieurs années à être posé.

Lorsqu'il y a une atteinte du cœur, on parle d'Amylose cardiaque à Transthyrétine ou ATTR-CM. Dans l'ATTR-CM, les symptômes cardiaques sont liés à l'infiltration des tissus électriques cardiaques du muscle cardiaque, des valves et par les dépôts d'amyloses. Des symptômes extracardiaques sont très fréquents. Le plus souvent, les symptômes extracardiaques apparaissent plusieurs années avant les symptômes cardiaques (de 2 à 20 ans) mais ils sont ignorés²².



PROJET

■ Si le cœur vous en dit

Mini-série pédagogique sur le parcours diagnostique de l'amylose cardiaque (3 épisodes) réalisée en partenariat avec l'Association Française Contre l'Amylose.

Série à retrouver sur le site internet : www.silecoeurvousendit.fr



Scannez le QR code pour regarder la série

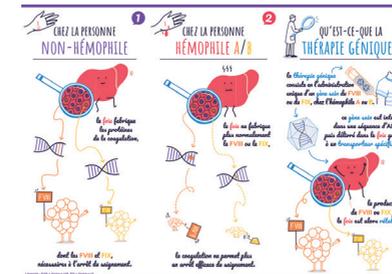
L'hémophilie

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à une anomalie de la coagulation sanguine, provenant d'un déficit de facteur de la coagulation VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B)³⁵.



PROJETS

- **Projet de vulgarisation sur la thérapie génique** réalisé avec l'aide de Yves Gruel, Professeur émérite en Hématologie, Faculté de Médecine et Université Francois Rabelais de Tours.

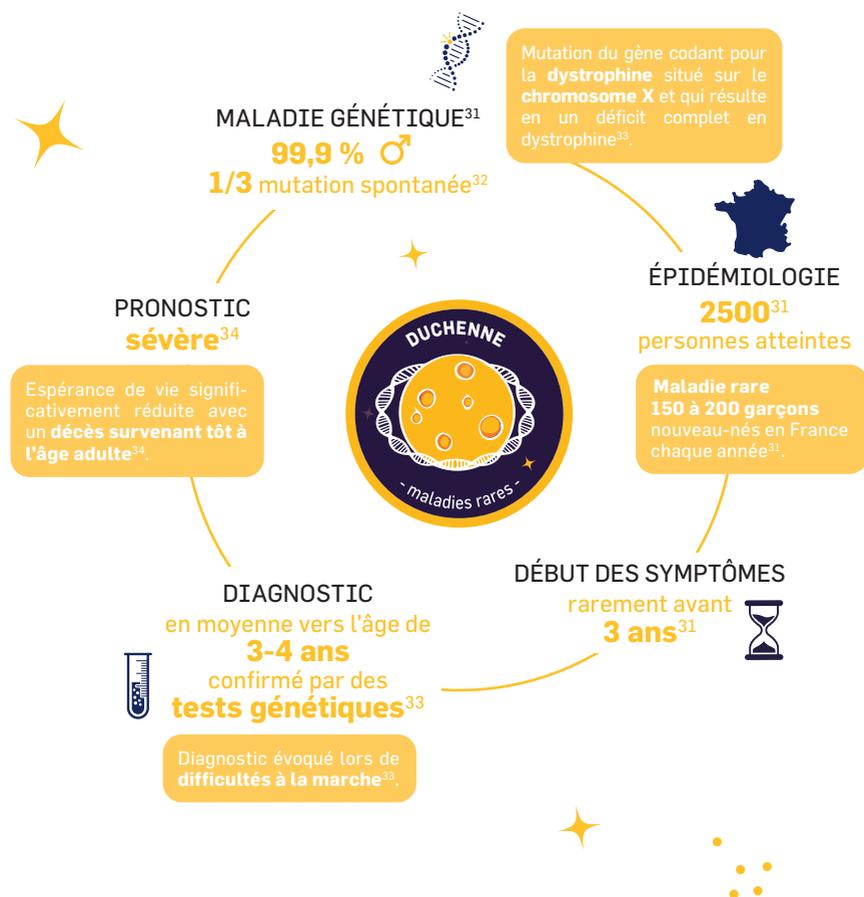


- **Soutien de Pfizer pour une enquête menée par l'AFH** (Association Française des Hémophiles), destinée à mieux comprendre les connaissances des patients sur les thérapies géniques et leurs attentes.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

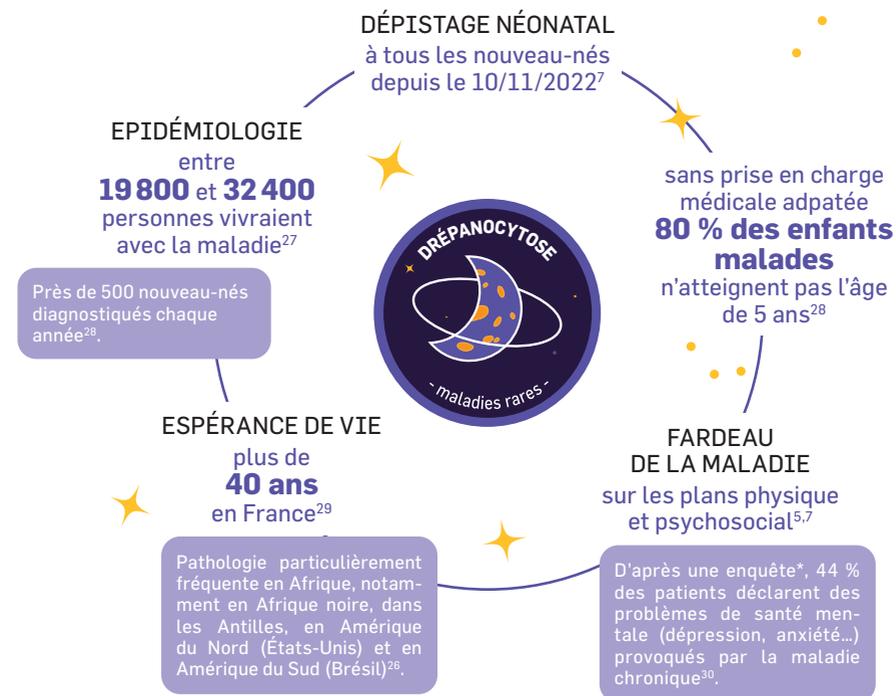
La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie neuromusculaire caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence de l'ensemble des muscles (squelettiques, lisses et cardiaques).

Cette maladie est monogénique. Elle est causée par une anomalie liée au gène DMD, responsable de la production d'une protéine impliquée dans le soutien et l'intégrité de la fibre musculaire lors de la contraction : la dystrophine³¹.



La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique du sang de transmission autosomique récessive. Une mutation unique induit la fabrication d'une hémoglobine (Hb) anormale, l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques²⁶.



A ce jour, le nombre de patients dépistés en France chaque année montre une augmentation, certes faible mais régulière. Le dépistage néonatal constitue un outil indispensable pour permettre une détection précoce et ainsi une prise en charge précoce des patients drépanocytaires⁷. Plus cette prévention est précoce, plus elle permet de retarder la survenue des complications délétères de la maladie et de réduire leurs fréquences²⁹.

En novembre 2022, la HAS a recommandé l'arrêt du dépistage ciblé au profit d'un dépistage universel à l'ensemble des nouveau-nés en France métropolitaine⁷.

* Sur les 2 145 patients inclus dans l'enquête d'évaluation mondiale sur la drépanocytose (Sickle Cell World Assessment Survey, SWAY), 44 % ont déclaré se sentir déprimés et 44 % ont fait état de nervosité et d'anxiété.

1. Site du Ministère de la Santé et de la Prévention. Dossier « Maladies rares ». Consulté le 20/06/2023
2. Site du Ministère de la Santé. Dossier « Plan National Maladies Rares 2018-2022 ». Consulté le 20/06/2023
3. Site du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Dossier « Vers un quatrième plan national maladies rares (PNMR4) : pour des synergies accrues entre le soin et la recherche ». Consulté le 14/06/2023
4. Le Plan National Maladies Rares France 2018-2022
5. Données internes Pfizer, PREDIF 2023.
6. Site de l'INSERM. Dossier « Drépanocytose ». Consulté le 15/06/2023.
7. Avis de la Haute Autorité de Santé relatif à la généralisation du dépistage de la drépanocytose en France métropolitain. 10 novembre 2022.
8. Livre blanc du LEEM « L'engagement du LEEM pour les maladies rares » 2020
9. Site du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Dossier « Vers un quatrième plan national maladies rares (PNMR4) : pour des synergies accrues entre le soin et la recherche ». Consulté le 20/06/2023
10. Site de l'INSERM. Dossier «Thérapies Géniques ». Consulté le 01/08/2023
11. Site de l'ASGCT. Dossier "Gene and Cell Therapy FAQ's ". Consulté le 01/08/2023.
12. Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, High KA, Herzog RW. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;3:16034.
13. High KA, et al. *Frontiers in Medicine Gene Therapy.* N Engl J Med 2019;381:455–64.
14. Source PNDS Acromégalie 2021 Site de la Haute Autorité de Santé. Filière de santé Maladies rares / Maladies de l'hypophyse. Dossier « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Acromégalie ». Consulté le 15/06/2023
15. Chanson P, et al. (2009). Acromégalie. *La Presse Médicale*, Volume 38, Issue 1, 2009, Pages 92-102.
16. Site Orphanet. Page « Acromégalie ». Consulté le 10/07/2023
17. Brod, M, Højbjerg, L, Alolga, SL, Beck, JF, Wilkinson, L, Rasmussen, MH. Understanding treatment burden for children treated for growth hormone deficiency. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research.* 2017;10(5):653-666.
18. Nora Soumeiya Fedala, Ali El Mahdi Haddam, Akila Zenati, Farida Chentli Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant : formes cliniques et biologiques, *Revue francophone des laboratoires* - avril 2009 - N°411
19. Etude Ifop pour Pfizer, réalisée par questionnaire auto-administré en ligne, auprès d'un échantillon de 1002 personnes, représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus (méthode des quotas), du 8 au 11/06/2021
20. HAS - Evaluation du Service Rendu à la Collectivité - L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire Dec.2011
21. National Institute of Health, Transthyretin amyloidosis. 18/08/2020
22. Pr T. Damy, L'amylose Cardiaque à Transthyrétine Sauvage dite Amylose sénile. Juillet 2023
23. Pr T. Damy et al. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) Amylose cardiaques. Filière CARDIGEN. Centres de référence Amylose Cardiaque 2020 – 2021
24. Zhang KW et al. Cardiac Amyloidosis for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Recognition of Disease. *Am J Med.* 2021 May;134(5):587-95
25. Maurer MS, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017;135(14):1357-77
26. Source PNDS Syndrome drépanocytaires majeurs de l'adulte - HAS janvier 2010
27. Leleu et al. (2021). Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. *PLoS ONE* 16(7): e0253986
28. Site internet de l'association SOS Globi. Consulté le 10/07/2023
29. Site internet de l'INSERM. Dossier Drépanocytose. Consulté le 10/07/2023
30. Osunkwo I, et al. *Am J Hematol.* 2021;96:404–417.
31. Site de l'INSERM - La science pour la santé. Dossier « Myopathie de Duchenne ». Consulté le 15/06/2023.
32. S. Zampatti et al. (2018) Identification of de novo Mutations of Duchennè/Becker Muscular Dystrophies in Southern Spain. *International Journal of Medical Sciences.* 2014; 11(10): 988–993
33. Site de la Haute Autorité de Santé. Filière de santé Maladies rares / Maladies neuromusculaires. Dossier « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Dystrophie musculaire de Duchenne ». Consulté le 15/06/2023
34. Site Orphanet. Dossier « Orphanet : Dystrophie musculaire de Duchenne. » Consulté le 15/06/2023
35. Site de l'INSERM. Dossier « Hémophilie, une maladie hémorragique héréditaire ». Consulté le 14/06/2023
36. Site de la filière MHEMO. Dossier « L'hémophilie ». Consulté le 15/06/2023
37. Site du Réseau FranceCoag. Dossier « Statistiques nationales ». Consulté le 17/07/2023



PP-UNP-FRA-1853 – Octobre 2023
Pfizer, société par actions simplifiée au capital de 47 570€.
Siège social : 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris 433 623 550 RCS Paris.
Locataire-gérant de Pfizer Holding France - TVA Intra : 73 433 623 550.

