



Le siège social de Kyowa Kirin se situe à Tokyo au Japon.

DR

KYOWA KIRIN

PLEINS FEUX SUR LES MALADIES RARES

Le laboratoire japonais spécialisé dans les maladies rares, voire ultra-rares, accélère son expansion internationale, notamment en France.

Par Christine Colmont

L'histoire de Kyowa Kirin débute en 1907 au Japon. C'est la fusion, en 2008, entre Kyowa Hakko et Kirin qui a donné naissance à Kyowa Kirin dans son périmètre actuel. Dès les années 1950, les chercheurs de Kyowa Hakko mettent au point la streptomycine, le premier antibiotique cytotatique et cytotoxique de la classe des aminosides, utilisé comme traitement de la tuberculose. Puis, en 1956, ses équipes isolent l'anticancéreux mitomycine C. Des avancées majeures qui vont forger la culture de Kyowa Kirin. Forts de leurs connaissances dans le champ pharmaceutique, les chercheurs de Kyowa Hakko vont créer Potelligent®, une technologie révolu-

tionnaire de production d'anticorps qui en augmente considérablement l'activité. En parallèle, dans les années 1980, Kirin entame sa diversification dans le secteur. Son centre de recherche élabore et commercialise l'EPO. Cette première pierre à son édifice pharmaceutique prend une dimension supplémentaire avec la découverte de la technologie du chromosome artificiel humain (HAC), une première mondiale qui a permis au laboratoire de produire des anticorps entièrement humains. Aujourd'hui, le groupe est organisé autour des quatre sociétés, couvrant les différentes régions du monde, dont Kyowa Kirin International dédiée à la région EMEA (Europe Middle East & Africa). Il continue d'investir mas-

sivement dans sa R&D, notamment dans les anticorps bispécifiques. Cette année, il compte y consacrer 18,5 % de son chiffre d'affaires, et cette part devrait rester comprise entre 18 et 20 % à l'avenir. Objectif : répondre à des besoins non couverts et offrir des alternatives thérapeutiques pour changer profondément la vie des patients.

ACCÉLÉRER LA DÉCOUVERTE DE TRAITEMENTS

Les domaines de prédilection de Kyowa Kirin sont l'oncologie, la néphrologie, l'immunologie/allergie et le système nerveux central. Le laboratoire dispose de quatre centres de recherche, dans lesquels ses

collaborateurs développent et utilisent des plateformes technologiques de pointe. Par exemple, Potelligent® et Complegent® permettent la production d'anticorps dont l'activité et l'efficacité sont largement améliorées. Grâce à ces plateformes, l'entreprise a mis au point les molécules KHK4083/AMG 451 (rocatinlimab) dans la dermatite atopique, KW-3357 (antithrombine gamma) dans la prééclampsie et KK4277 pour une maladie auto-immune, mais aussi KHK4951 en ophtalmologie. Le pipeline du groupe recèle plusieurs autres candidats prometteurs. Les études cliniques de ses nouveaux anticorps bispécifiques incorporant sa technologie Regulgent® devraient débuter avant la fin de l'année.

L'histoire de Kyowa Kirin s'est construite autour d'une longue tradition de partenariats et collaborations avec des laboratoires internationaux comme MSD et Amgen. Aujourd'hui, à travers sa filiale américaine BioWa, le groupe fait rayonner son excellence en R&D et concède des licences à de nombreux partenaires pour le développement de nouvelles molécules. Par ailleurs, il reste résolument tourné vers l'open innovation et continue de parfaire son expertise par le biais d'accords ou prises de participation. Le groupe collabore déjà avec LUCA Science, Synaffix, Axcelead, Forest Therapeutics et InveniAI.

A l'avenir, Kyowa Kirin a pour ambition de continuer à produire et à commercialiser des thérapies innovantes, créées avec des technologies de pointe. Pour y parvenir, il s'appuiera sur ses propres équipes de chercheurs et compte acquérir de nouvelles technologies de découverte de médicaments et des pipelines à un stade précoce, tout en accélérant les coopérations, les collaborations et les investissements en business development. A l'horizon 2030, Kyowa Kirin veut amplifier sa présence mondiale tout en conservant son berceau historique au Japon. Les ventes hors de l'archipel dépassent déjà les 50 %. En 2022, son chiffre d'affaires a progressé de 13 % pour atteindre 398,4 milliards de yens (2,83 Mds€ au taux de change du 30 décembre 2022). Le groupe s'attend à poursuivre son expansion, avec une hausse de ses ventes escomptée d'environ 10 % par an d'ici à 2024 pour s'établir à 426 MdsY. ●

« Notre engagement est de continuer à faire progresser la recherche dans les maladies rares »



« CRÉER DE LA VALEUR DANS LES MALADIES RARES »

JEREMY MORGAN, président de Kyowa Kirin international

Quels sont les objectifs de Kyowa Kirin à moyen terme ?

Alors que 97 % des maladies rares sont orphelines de traitement, Kyowa Kirin s'est donné pour principale mission de développer des solutions thérapeutiques innovantes pour les patients atteints de ces pathologies. Nous commercialisons actuellement deux médicaments qui changent fondamentalement la prise en charge, premiers dans leur catégorie, et qui ont été mis au point par nos équipes de recherche. Il s'agit de Crysivita®, un anticorps monoclonal entièrement humain développé grâce à la technologie du chromosome artificiel humain (HAC), qui apporte pour la première fois une solution thérapeutique à des maladies rares osseuses ; et Poteligeo®, un anticorps monoclonal humanisé qui traite les lymphomes cutanés rares. Au-delà de la mise sur le marché, Kyowa Kirin poursuit ses investissements pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients en menant des projets d'envergure, comme notre engagement pour la création de communautés de patients, l'élaboration de registres européens afin de faire progresser les connaissances sur la maladie, le soutien des programmes de support patients, etc. D'ici à 2025, fort de ses 6 000 collaborateurs, le groupe entend continuer à pousser la recherche dans les maladies rares et développer des médicaments qui changent radicalement la vie des patients et de leurs proches.

Quels sont les lancements à venir en Europe ?

Nous venons tout juste de lancer nos deux médicaments en Europe. Il nous reste encore beaucoup à faire pour la communauté scientifique et les patients. Nous savons que dans les maladies rares, l'errance diagnostique et le temps pour bénéficier d'un traitement sont encore très longs. Nos équipes sont donc mobilisées auprès des professionnels de santé pour améliorer la prise en charge. Notre ambition est aussi de lancer de nouveaux médicaments. Notre pipeline compte de nombreux projets, pour certains très avancés, par exemple notre anticorps monoclonal dans le traitement de la dermatite atopique, codéveloppé avec Amgen. Une belle illustration du dynamisme de notre R&D est notre traitement de la prééclampsie, qui vient d'achever son essai de phase III au Japon. Enfin, nous avons aussi des innovations dans de nouvelles aires thérapeutiques, comme notre traitement de la DMLA formulé en gouttes ophtalmiques, qui serait une véritable avancée pour les patients. Encore et toujours, nous voulons apporter de la valeur pour les professionnels de santé, les patients et leurs proches.

Quels sont les engagements sociétaux du groupe ?

Ils sont nombreux, notamment s'agissant du changement climatique. Depuis 2019, nous avons défini une feuille de route afin de réduire les émissions de CO₂ de 55 % d'ici à 2030. Kyowa Kirin s'est tourné vers les énergies renouvelables, notamment dans l'usine de Takasaki, mais aussi dans nos laboratoires de R&D, dont notre campus de Fuji. Nous focalisons aussi nos efforts sur la réduction de la consommation d'eau dans nos sites industriels à travers le monde. Outre ces contributions majeures, dans nos différentes filiales, les collaborateurs utilisent des véhicules électriques. Au-delà des projets environnementaux, nous sommes extrêmement actifs pour la diversité, l'équité et l'inclusion. Dans le périmètre EMEA (Europe, Moyen-Orient et Afrique), les salariés saluent la politique que nous menons depuis plusieurs années. Nous nous sommes également fixé l'objectif d'augmenter le pourcentage de postes de direction mondiaux occupés par des femmes à 40 % d'ici 2030 contre 29 % à la fin de l'exercice 2021.

ÉMILIE BUGEAT-TOUSSAINT, DG FRANCE ET BENELUX DE KYOWA KIRIN :

LA FRANCE, CHEF DE FILE EN EUROPE

En avance sur ses voisins européens, la filiale française de Kyowa Kirin a lancé ses deux traitements dans l'Hexagone dans quatre indications, et bientôt cinq.

Vous êtes directrice générale de Kyowa Kirin France et Benelux depuis janvier 2022. Quel premier bilan dressez-vous ?

Kyowa Kirin est encore assez peu connu dans le paysage des laboratoires présents en France. Quand j'ai rejoint l'entreprise, en 2022, la filiale avait déjà obtenu le remboursement d'une indication pédiatrique pour l'un de nos médicaments qui traite une maladie rare de l'os d'origine génétique. Aujourd'hui, nous avons étendu nos indications à la population adulte touchée par cette maladie. Et d'ici quelques mois, nous espérons obtenir le remboursement dans une indication ultra-rare d'ostéomalacie induite par une tumeur. Par ailleurs, nous sommes désormais présents en oncologie avec un anticorps monoclonal qui s'adresse aux patients atteints de lymphomes T cutanés. C'est une vraie fierté de proposer de nouvelles prises en charge thérapeutiques dans des maladies rares, voire ultra-rares. Il s'agit parfois de quelques dizaines ou centaines de patients par an en France. Nous en sommes d'autant plus satisfaits que le pays permet désormais un accès rapide aux innovations thérapeutiques, notamment via l'accès précoce et la structuration des filières maladies rares. Ainsi, à prévalence identique, et pour les médicaments que nous avons développés, davantage de patients bénéficient d'une prise en charge thérapeutique dans l'Hexagone par rapport aux voisins européens.

Quelles sont, à votre avis, les forces et faiblesses de l'écosystème français ?

Le challenge en France n'est pas tant l'accès au médicament innovant que la pression fiscale et économique sur les laboratoires. En effet, l'accès aux médicaments



innovants s'est considérablement amélioré au cours des dernières années. En parallèle, la structuration des réseaux et filières de soins grâce aux différents plans Maladies rares permet une prise en charge efficace comparé aux autres pays européens. Enfin, la qualité de la formation universitaire française lui donne un rayonnement international au travers de nombreux experts extrêmement actifs en recherche et publications scientifiques. Cependant, le poids très élevé des taxes spécifiques au secteur pharmaceutique, telles que la clause de sauvegarde ou la contribution sur le chiffre d'affaires, ainsi que les baisses de prix parfois drastiques constituent aujourd'hui des freins majeurs pour les groupes internationaux. Il devient donc de plus en plus difficile de défendre l'attractivité du pays face à l'empilement des mesures d'économies imposées aux filiales françaises.

Quelle est la place de la France dans le groupe ?

Au sein de Kyowa Kirin International, nous sommes la deuxième filiale derrière l'Allemagne. Notre chiffre d'affaires a enregistré une croissance de 23 % en 2022 grâce au lancement de nouvelles indications, pour s'établir à environ 100 millions d'euros¹. Notre organisation s'articule autour de quatre clusters clés en Europe, dont celui de France-Benelux. Les 70 collaborateurs sont répartis sur nos deux sièges à Paris et Amsterdam. Nous avons mutualisé une partie des fonctions support pour le cluster afin de favoriser

l'agilité et la mutualisation des activités et, en parallèle, nous avons conservé des équipes commerciales, médicales et pharmaceutiques dédiées par pays. Ayant connu de nombreux modèles organisationnels au cours des quinze dernières années dans différents laboratoires, je crois que nous avons trouvé un point d'équilibre entre centralisation et localisation au sein de notre cluster.

Comment voyez-vous évoluer la filiale France ?

Au sein de notre comité de direction, nos réflexions se concentrent aujourd'hui sur trois axes. Tout d'abord nous focalisons nos efforts sur des actions de long terme autour de l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des patients. Nous développons des projets d'innovation basés sur l'intelligence artificielle, les biomarqueurs digitaux et les dispositifs connectés avec des partenaires et start-up. Nous souhaitons aussi nous engager sur des thématiques sociétales, notamment sur la question du dépistage néonatal, car la France accuse un vrai retard en la matière par rapport à ses voisins européens. Notre deuxième axe est tourné vers nos collaborateurs via l'investissement dans des bureaux de nouvelle génération, un mode de travail hybride, un allongement du congé maternité... Nous améliorons tous les jours le cadre de travail de nos employés. Nous avons aussi mis en place une politique ambitieuse de formation et de développement qui leur permet d'acquérir une vision à 360° de l'entreprise et/ou la prise en charge de projets transversaux à tous les niveaux. Enfin, la diversité et l'inclusion sont au cœur de nos valeurs et reconnues comme telles par nos collaborateurs². Le comité de direction est à parité parfaite, et des femmes occupent de nombreux postes clés. Le troisième axe est lié à notre identité japonaise. Notre singularité est notamment ancrée dans la notion de temps. L'objectif est d'assurer la pérennité de l'entreprise pour les cent prochaines années, une philosophie qu'il est important d'appréhender dans notre quotidien. C'est une bulle de sérénité dans la frénésie de nos activités.

(1) Au périmètre de Kyowa Kirin au 1^{er} septembre 2023.
(2) Source : Employee Pulse Survey (mai 2023).

« C'est une vraie fierté de proposer de nouvelles prises en charge thérapeutiques dans des maladies rares, voire ultra-rares »

FRÉDÉRIC FLEURETTE, DIRECTEUR DES AFFAIRES MÉDICALES
DE KYOWA KIRIN FRANCE & BENELUX :

OPTIMISER LE PARCOURS DE SOINS

La filiale France s'est engagée dans l'amélioration de la prise en charge des maladies rares. Et ce, en lien étroit avec les professionnels de santé, les autorités et les patients.

Comment Kyowa Kirin France est-il impliqué dans les études cliniques du groupe ?

Au-delà de leur utilité évidente pour la mise sur le marché de nouveaux traitements, les essais cliniques représentent une première opportunité de concilier nos objectifs avec ceux des professionnels et des autorités de santé. Ainsi, nous avons veillé à ce que, dans nos essais de phase III, les patients français représentent plus de 25 % de tous ceux inclus à l'échelle mondiale, reconnaissant ainsi l'efficacité des plans Maladies rares mis en place par les gouvernements et tissant des liens avec nos experts français tout en renforçant encore leur reconnaissance internationale. De plus, cette implication des experts de nos centres de référence, tant pour le lymphome T cutané que pour l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH), nous a ensuite permis, en collaborant avec l'ANSM et la HAS, de mettre en place des accès précoces dans l'attente de la commercialisation de nos produits, rejoignant ainsi l'intérêt des patients.

Quelles sont les spécificités des maladies rares s'agissant des nouvelles données cliniques ?

La nécessité de générer de nouvelles données cliniques après commercialisation est aujourd'hui reconnue comme un besoin légitime aussi bien par les professionnels de santé que les autorités. Cependant, dans le cas des maladies rares, concrétiser rapidement en vie réelle les données préliminaires des essais cliniques s'avère difficile. Le choix de Kyowa Kirin s'est donc porté sur la mise en place de registres pour l'XLH : à ce jour plus de 1 000 patients ont été inclus, avec une contribution majeure de la France. Nous soutenons aussi des



études non interventionnelles pour mieux comprendre l'histoire de la maladie et recueillir des données d'efficacité clinique et de qualité de vie en vie réelle.

Comment travaillez-vous avec les centres experts ?

Outre la collaboration que j'ai évoquée et concernant la génération de nouvelles données cliniques, il est crucial de sensibiliser, avec les centres experts, les médecins qui peuvent rencontrer des difficultés à diagnostiquer des maladies rares dans leur pratique quotidienne. C'est pourquoi nous soutenons ces centres dans l'organisation de rencontres avec les médecins en ville. Nous travaillons aussi de concert avec les experts sur la coordination de la prise en charge pluridisciplinaire à l'hôpital (hématologues, anatomopathologistes pour le lymphome T cutané ; endocrinologues, néphrologues, rhumatologues pour l'XLH), mais aussi en impliquant des professionnels paramédicaux (kinésithérapeutes, psychologues...). Enfin, nous avons développé des hubs sur Internet auxquels les professionnels de santé peuvent se connecter pour obtenir les informations nécessaires.

Comment pourrait-on réduire l'errance diagnostique des patients français atteints de maladies rares ?

En ce qui concerne l'hypophosphatémie liée à l'X, qui est une maladie génétique, une première piste serait naturellement son dépistage néonatal. Cependant, avant de lancer un dépistage généralisé, nous menons une réflexion avec les experts, car il existe plus de 600 mutations possibles du gène PHEX en cause dans cette maladie et toutes ne s'exprimeront pas avec la même gravité. Il faut donc avancer plus sur la caractérisation génotype/phénotype afin de personnaliser une annonce et de ne pas générer une angoisse parfois inutile pour les familles. Dans le lymphome T cutané, une maladie rare mais non génétique, l'un des axes est l'aide au diagnostic pour les médecins, voire pour les patients. Nous explorons la piste de l'intelligence artificielle, mais là encore, les maladies rares, ne cumulant que peu de données, représentent une difficulté spécifique dans son application.

Comment contribuez-vous à l'amélioration de la prise en charge ?

S'agissant du lymphome T cutané, nous avons travaillé avec l'ANSM pour offrir l'opportunité aux patients de faire réaliser à domicile la perfusion de notre immunothérapie. Outre le bénéfice pour les patients qui le souhaitent, nous cherchons à concilier les besoins des professionnels de santé, l'organisation des soins à l'hôpital et les ressources allouées. En ce qui concerne l'XLH, nous avons soutenu le développement de contenus afin d'alimenter l'information d'une communauté en ligne de patients atteints par cette pathologie.

Kyowa Kirin en chiffres

6 000

employés travaillent pour Kyowa Kirin dans le monde, dont plus de 700 en Europe.

18,5 %

du chiffre d'affaires sera consacré à la R&D en 2023.

4

centres de recherche sont présents au Japon.



Kyowa KIRIN

À propos de Kyowa Kirin

Kyowa Kirin s'efforce de créer et d'offrir des médicaments innovants qui changent la vie. En tant qu'entreprise pharmaceutique internationale spécialisée basée au Japon, forte d'un héritage de plus de 70 ans, la société applique une science de pointe, y compris une expertise dans la recherche et l'ingénierie des anticorps, pour répondre aux besoins des patients dans de multiples domaines thérapeutiques tels que la néphrologie, l'oncologie, l'immunologie/l'allergie et la neurologie. Dans ses quatre régions - Japon, Asie-Pacifique, Amérique du Nord et EMEA/International - Kyowa Kirin se concentre sur son objectif - rendre le sourire aux gens - et est unie par ses valeurs communes d'engagement pour la vie, de travail d'équipe, d'innovation et d'intégrité.

Pour en savoir plus sur les activités de Kyowa Kirin, rendez-vous sur : <https://www.kyowakirin.com/>

Pharmaceutiques

POLITIQUE, ÉCONOMIE, INNOVATION EN SANTÉ



KYOWA KIRIN

UN LABORATOIRE FONDÉ
SUR LA RECHERCHE POUR
LES MALADIES RARES