



J. DE DEMANDOLX
Gestion privée indépendante

Vaccin contre la Covid-19 : point sur la situation à mi-novembre 2020

Nicolas-Xavier de Montaignut, Associé

NB : soyons modestes dans nos ambitions; les données disponibles diffèrent selon les sources (assez largement parfois). Le sujet étant complexe sur le plan scientifique, réglementaire et financier, l'objectif est de donner une vue d'ensemble de la situation sans aller trop avant dans les détails et au risque de présenter des données déjà dépassées.

Les forces en présence :

Dans son dernier point du 3 novembre, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recensait 47 candidats vaccins évalués dans des essais cliniques sur l'homme à travers le monde. Un chiffre en constante progression, puisqu'ils étaient onze à la mi-juin 2020. **Dix en sont au stade le plus avancé, la phase 3.** Les 37 autres en sont encore aux phases 1 & 2.

Rappel sur les notions de phase 1, 2 et 3 :

Phase 1 : analyse de la sécurité, la *safety*.

Phase 2 : analyse de l'efficacité, ou *efficacy*.

Phase 3 : étude à grande échelle de l'efficacité mesurée sur des dizaines de milliers de volontaires répartis sur plusieurs continents. On détermine un dosage optimal pour atteindre un % d'efficacité vs placebo (ou vs Standard of Care dans les cas où cela existe). Décodage : le minimum de matière active à injecter (qui a un coût) pour atteindre la plus grande efficacité avec le moins d'effets secondaires et donc la meilleure tolérance possible...

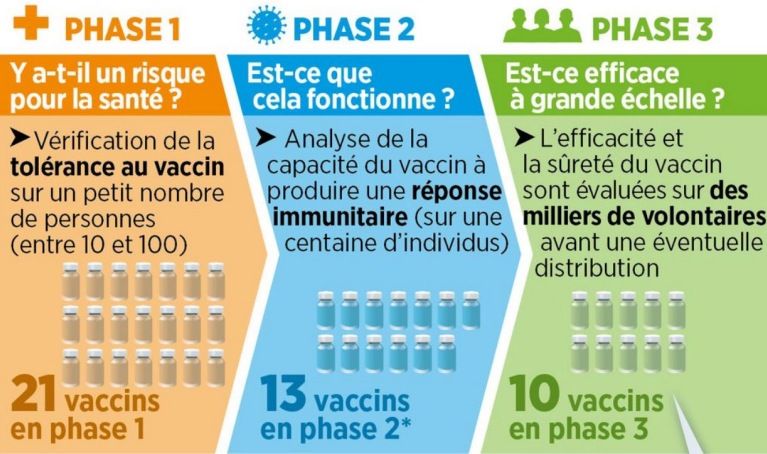
Pas de différence de procédure entre candidat-vaccin et candidat-médicament. Sauf que dans le cas présent TOUT VA BEAUCOUP PLUS VITE (8/10 ans de développement en temps ordinaire !).



« Quand on veut, on peut » => d'autres pandémies jugées moins sérieuses pourraient un jour ou l'autre bénéficier d'une aussi forte mobilisation (VIH, Dengue, Malaria, Chikungunya...).

Dix vaccins dans la dernière phase d'essais cliniques

Au 19 octobre



Moderna <i>Résultats prochainement</i>	CanSino Bio. - Beijing Instit.
Pfizer <i>Résultats prochainement</i>	Gamaleya Research Instit.
Sinovac	Novavax
Wuhan Instit. - Sinopharm	Janssen Pharmaceutical <i>Essais suspendus</i>
Beijing Instit. - Sinopharm	AstraZeneca - Oxford <i>Essais suspendus</i>

Types de vaccins Covid-19 explorés (source : Leem.org)

Piste explorée	Principe d'action
Vaccin à partir de virus atténués ou inactivés	Vaccin contenant des agents infectieux tués mais capables de susciter une réponse du système immunitaire. Ce type de vaccin demande de grandes quantités de virus.
Vaccin à partir de protéines virales	Le coronavirus possède à sa surface des pointes "spicules" qui lui permettent d'entrer en contact avec les cellules à infecter. Ces pointes sont des protéines virales qui ont pu être isolées en laboratoire. Elles peuvent être fabriquées et injectées pour faire réagir le système immunitaire à ces molécules étrangères.
Vaccin à partir d'ADN ou d'ARNm viral	Une séquence génétique du virus (ADN ou ARNm) est injectée et entre à l'intérieur de la cellule humaine. Celle-ci va l'utiliser pour produire la protéine virale associée qui va faire réagir le système immunitaire.
Vaccin à partir de vecteurs viraux	Un virus atténué spécialisé (= vecteur) est utilisé pour véhiculer les éléments nécessaires à la future protection (la ou les protéine(s) d'intérêt et/ou sa ou leurs séquence(s) génétique(s)) jusqu'à nos cellules et ainsi les exposer à notre système immunitaire.

Remarques :

- JANSSEN = JOHNSON & JOHNSON
- L'étude de phase 3 d'ASTRAZENECA a redémarré dans l'intervalle
- 4 projets US, 4 projets chinois, 1 anglais et 1 russe. L'Europe Continentale est (pour l'instant) la grande absente.

Plusieurs technologies sont utilisées, (cf tableau de droite page précédente) des plus anciennes, à l'efficacité éprouvée, de type virus atténué ou inactivé, aux plus modernes (ADN recombinante ou ARN messagers). Si l'efficacité des premières ne fait pas débat, celle des ARNm était questionnable, de même que la tolérance à moyen terme. Le vaccin contre la C-19 est leur première application concrètement « prouvée ».

Un premier constat s'impose : les ARNm (mRNA en anglais) de BIONTECH/PFIZER ou de MODERNA ont prouvé leur rapidité de développement, leur efficacité et - pour l'instant - leur *safety*.

Un point essentiel à la compréhension de la situation : quand on parle de demande d'enregistrement auprès des autorités de santé type FDA ou AEM dans les jours ou semaines à venir, **on parle d'*emergency use*** => en cas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les personnes vaccinées seront priorisées : personnel soignant ou militaire, douaniers en Chine, personnes en situation dangereuse (personnes âgées en maison de retraite, personnes présentant des facteurs graves de comorbidité de type diabète, obésité, asthme...).



Il faudra attendre au moins 6 mois pour une demande d'enregistrement pour la population générale => T2 2021. Les autorités sanitaires sauront se prononcer dans des délais très courts mais ne rien attendre de positif avant fin T2 2021 probablement. **Ce qui n'est pas sans conséquence sur la vie économique et notre vie tout court pour les 6/9 mois à venir.**

Mi-septembre, un rapport de l'Oxfam faisait état de 5,3bn de doses pré-achetées par les pays « riches » auprès de 5 fournisseurs parmi les 10 en phase 3. Début novembre, la presse avançait le chiffre de 1,7bn de doses préemptées par l'UE.

Toujours selon l'Oxfam, ces pays riches représentent 13% de la population mondiale et les 5,3bn de doses représentent 50% de la production supposément disponible en 2021. Précision toutefois : ces capacités sont théoriques c'est-à-dire si aucun problème de fabrication n'est rencontré. Or l'expérience industrielle montre que pour toute fabrication de médicaments ou de vaccins, il y a des lots non conformes donc non utilisables.



On le voit, de nombreux choix relevant de l'éthique seront à faire : part réservée aux pays non « riches », prix de vente ou niveau des subventions, quelles populations vacciner en urgence (sous-entendu, les personnes âgées indépendantes le seront-elles ?)...

Cas concret : à tout seigneur, tout honneur : PFIZER/BIONTECH

La technologie [mRNA] vient de BIONTECH (All). PFIZER apporte son savoir-faire en termes de recherche de financement, de production, de capacité à organiser des essais cliniques à grande échelle et de distribution. Prix de vente indicatif = \$40. Partage des profits 50/50. # de doses disponibles : 50m en 2020 et 1,3bn d'ici fin 2021.

90% d'efficacité ? C'est l'information donnée à PFIZER lundi 9 novembre par le comité indépendant chargé d'analyser les données après 94 « événements* ». Ce qui signifie que pas plus de huit des 94 premières personnes intégrées à l'étude ayant contracté le Covid-19 avaient reçu le vaccin.

Comment obtient-on ce ratio de +90% ? Les patient intégrés à l'étude sont 40'000 « tout-venant », volontaires et sains (i.e. n'ayant pas contracté la Covid-19 avant d'intégrer l'étude). Ils ont reçu (un peu moins de 39'000 d'entre eux tout du moins) deux injections espacées de 21 jours. Si on retient ce chiffre arrondi de 39'000, 19'500 patients ont reçu un placebo et 19'500 autres ont été vaccinés.

Efficacité = $1 - [(8/19500)/(86/19500)] = 0,907$.

** Pour l'instant, seuls des résultats préliminaires (phases 1 et/ou 2) ont été publiés dans des revues scientifiques, tels ceux du vaccin chinois de SINOPHARM dans la revue The Lancet Infectious Diseases ou ceux du vaccin russe SPOUTNIK V, de l'université d'Oxford, du Chinois CANSINO et de MODERNA.*

Cas concret : à tout seigneur, tout honneur : PFIZER/BIONTECH (2)

Le candidat-vaccin sera déposé à l'enregistrement pour *emergency use* après 164 événements, i.e. dès lors que 164 patients de l'étude auront contracté la maladie. On comparera alors la proportion venant du bras placebo et celle de la cohorte des vaccinés. **Date probable = 3^{ème} semaine de novembre 2020. A cette date, PFIZER et BIONTECH auront deux mois de recul pour étudier la *safety*. En l'absence d'effets secondaires sérieux, le dossier sera admis pour étude par la FDA. Les « sachants » que nous avons interrogés sont assertifs sur le fait que les candidats-vaccins de PFIZER/BIONTECH et de MODERNA seront positifs et admis pour étude.**

Pour l'AMM en population générale, 6 mois de recul pour l'analyse de la safety seront requis => mars/avril 2021.

A ce stade, une précision s'impose qui concerne la logistique et la chaîne du froid : Les vaccins issus de la technologie des mRNA se conservent entre -70°C et -20°C ce qui rend extrêmement complexe leur distribution. A ce stade ils ne se conserveraient que 24h (au mieux 1 semaine) au réfrigérateur (+2 à +8°C). En outre, toute seringue décongelée ne pourra pas être recongelée. Sujet fondamental pour l'accès au plus grand nombre. D'autres technologies comme celles utilisées par SANOFI ou MERCK & CO (pas encore en phase 3) se conservent à température « du frigo » pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois. En outre, la chaîne logistique de ces 2 vaccins est totalement au point puisque pour SANOFI, il s'agit de celle de son vaccin anti-grippe et pour MERCK, celle du vaccin anti-rougeole => **Rien n'est perdu sur le plan commercial pour ceux qui paraissent en retard aujourd'hui !**

Conclusion (1)

- ✓ 10 projets en phase 3 dont 5 développés selon les normes occidentales.
- ✓ Une grande disparité dans le design de ces études : # de patients, de centres, de pays où elles ont lieu, d'injections => pas forcément très satisfaisant du point de vue de la rigueur scientifique, ce qui traduit l'urgence de la situation...
- ✓ En lice pour une autorisation en *emergency use only* d'ici la fin d'année 2020 pour les plus avancés; une AMM en population générale pas avant la fin du S1 2021.
- ✓ Plus de 10bn de doses théoriquement disponibles d'ici fin 2021; un *list price* moyen de c. \$15 et généralement deux injections requises : 5bn d'humains vaccinables **et un marché de 150bn\$**.
- ✓ La technologie mRNA s'impose; elle est présentée depuis plusieurs années par MODERNA et BIONTECH comme de nature à révolutionner le monde de la Santé.
- ✓ Un seul projet réellement européen à ce stade en phase 3 (ASTRAZENECA/OXFORD) : SANOFI/GSK visent une demande d'AMM au T1 2021. Le patriotisme tricolore se reconfortera à court terme en se souvenant que MM. Bancel et Soriot, PDG de MODERNA et d'ASTRA, sont français...
- ✓ Omniprésence américaine, un scandale ? NON. Le BARDA et le NIH ont investi des bn\$ très tôt pour accélérer la Recherche et aider à construire des sites de production. L'Europe paraît à la traîne, qui finalise actuellement des contrats de fourniture de doses de vaccins...

Conclusion (2)

Sur le plan boursier :

- ✓ Même si des questions demeurent (quid de la *safety* et de la durée de l'immunité acquise), **les prochaines nouvelles devraient être bonnes et soutenir les bourses**. Le suspense sera de courte durée : MODERNA a indiqué le 11 novembre disposer de suffisamment d'événements pour présenter des données et les russes de GAMALEYA évoquaient (sans autre précision) ce même 11 novembre un taux d'efficacité de 92%. Mais...
- ✓ **La vaccination de masse et donc l'éradication de la pandémie n'est pas à attendre avant 12 mois probablement.**
- ✓ Les titres MODERNA ou BIONTECH permettent de s'exposer directement à cette thématique. A noter que nous l'avons déjà fait indirectement puisque les portefeuilles de nos fonds et nos clients détiennent des ASTRAZENECA qui détient elle-même 5-6% du capital de MODERNA.
- ✓ Autres pistes possibles d'investissement autour de la maîtrise de la chaîne du froid : des acteurs essentiellement sud coréens, japonais ou indiens malheureusement mais le thème de l'azote liquide (AIR LIQUIDE, LINDE) pourrait toutefois resurgir.



Ce document est publié par J. de Demandolx Gestion à titre d'information.
Il ne revêt aucun caractère contractuel.

Les informations contenues dans ce document sont confidentielles et ne constituent ni un conseil en investissement, ni une offre d'achat ou de vente d'un produit ou d'un service financier et ne doivent pas être interprétées comme tels.

Aucune partie de ce document ne peut être reproduite par quelque moyen que ce soit sans l'accord de J. de Demandolx Gestion.

J. de Demandolx Gestion est agréée par l'Autorité des Marchés Financiers
sous le n° 9007 du 23.04.1990

J. de Demandolx Gestion est enregistrée auprès de l'ORIAS
sous le numéro 1600 42 31

Novembre 2020