



## Productivité et R&D

# « biotech » & « big pharma » à la recherche du modèle gagnant



En février 2011, la Food and Drug Administration aux États-Unis, en rejetant le Contrave a fait savoir qu'il était inutile de lui soumettre d'autres molécules contre l'obésité, et qu'il était temps que le problème soit réglé par l'hygiène de vie et la diététique. Parallèlement,

Barack Obama, dans le budget qui sera soumis au vote du Congrès, propose de réduire le nombre d'années pendant lesquelles les médicaments biologiques pourraient bénéficier d'une exclusivité, de douze ans à sept ans. Voilà deux signaux supplémentaires qui forcent l'industrie pharmaceutique à trouver de nouvelles solutions.

TEXTE : DR MICHEL WURM, DIRECTEUR DU DÉVELOPPEMENT DE PHARMALEADS (EN MÉDAILLON, CI-DESSUS).

**L**orsque Pfizer dégraisse sa R&D de 3 000 personnes, les actions de la société montent. Mais est-ce la réponse la plus adaptée à long terme ? Ne faut-il pas plutôt s'attaquer aux racines du problème chronique de la productivité de la R&D pharmaceutique, dont on estime qu'il génère annuellement un gaspillage de 60 milliards de dollars.

Le coût de développement d'un médicament véritablement nouveau et utile est passé en 15 ans des 350 millions de dollars 1995 à 1,8 milliard en 2010, soit un triplement en dollar constant. La FDA a approuvé vingt-et-une nouvelles entités chimiques en 2010, contre 25 en 2009 et 24 en 2008. Leur nombre varie entre 20 et 30 depuis 1999, pour des dépenses de R&D croissantes.

À chaque décennie, l'industrie pharmaceutique s'est accrochée à des approches nouvelles supposées améliorer la productivité de sa R&D - c'est-à-dire le rapport entre le nombre de médicaments véritablement nouveaux et utiles approuvés et les coûts de leur développement. Dans les années 1990, ce fut le criblage à haut débit, fondant ses promesses sur l'idée qu'en criblant plusieurs millions de molécules par jour, on finirait par trouver plus de produits d'intérêt thérapeutique. Dans les années 2000, la génomique fit rêver, dans l'espoir que la multiplicité des cibles offertes par le décryptage du génome humain allait multiplier le nombre de possibilités d'intervention thérapeutique. C'est durant ces deux décennies aussi que les mégafusions se sont réalisées pour améliorer la productivité, avec le résultat que l'on sait. Les plans sociaux furent nombreux, les profits furent maintenus, mais le nombre de nouvelles entités approuvées a poursuivi son déclin, alors que les brevets les plus rentables tombaient les uns après les autres dans le domaine public.





### Autorités du médicament plus tatillonnes et sécurités sociales plus économes

L'industrie pharmaceutique survivra car elle a beaucoup de cash, et il reste encore beaucoup d'argent à gagner sur les génériques, les produits sans ordonnance, les maladies rares, les vaccins, y compris ceux dont l'utilité est discutable, l'amélioration à peu de frais de la galénique de produits existants, la médecine personnalisée et les produits diagnostiques associés, les dispositifs médicaux. Sans compter les marchés émergents. On peut se demander si l'industrie pharmaceutique souhaite soumettre de nouvelles molécules thérapeutiques à des autorités de plus en plus tatillonnes, à des organismes payeurs de plus en plus économes, et pour une période d'exclusivité toujours plus courte. C'est en tout cas la fin du modèle modèle occidental qui a prévalu jusqu'alors (white pills/Western markets).

Plusieurs compagnies, Pfizer en tête, envisagent la séparation d'activités innovantes, afin qu'elles soient développées avec la productivité des sociétés de biotechnologie. Que peuvent donc lui enseigner ces dernières en termes de productivité ?

Il s'est investi en 2009, dans les quelque trois mille sociétés de biotechnologie aux États-Unis, en Europe et Israël, environ 20 milliards de dollars, somme à rapprocher des 85 milliards dépensés dans le même temps par les 150 principales sociétés pharmaceutiques, dont 70 % de ce dernier montant relève des vingt plus grosses.

### Savoir tuer à temps un projet est la clé de la productivité

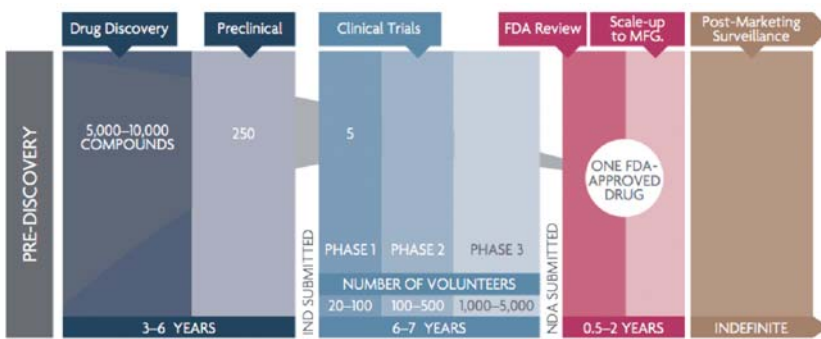
Les financements se faisant rares, la question cruciale pour les sociétés biotechnologies est de savoir traverser, sans périr, tout en créant de la valeur financière et thérapeutique, la redoutable vallée de la mort qui sépare la découverte d'une nouvelle entité chimique de la preuve de son efficacité chez les malades, en phase II.

Les sociétés de biotechnologie ne peuvent faire l'économie de décisions d'y aller ou non (*go-no go*) claires, fondées sur des critères rigoureux et objectifs décidés a priori. Lorsque les ressources sont rares et précieuses, tout euro dépensé sur un projet incertain l'est au détriment de produits plus stratégiques. Savoir tuer à temps un projet est la clé de la productivité, dans les grandes industries pharmaceutiques comme dans les biotechnologiques. C'est difficile dans les deux cas, pour des raisons très différentes.

Pour une société de biotechnologie, la décision de mettre fin au seul projet avancé de la compagnie, ou à celui sur lequel le modèle économique a été bâti, et qui a permis de lever les premiers fonds est toujours délicate. Mais il existe de nombreux exemples de sociétés biotechnologiques qui n'ont survécu, puis réussi que par un changement radical de modèle économique.

### La pression des investisseurs sur les « biotech » peut les pousser à la faute

La gestion de l'innovation dans les sociétés de biotechnologies peut inspirer l'industrie pharmaceutique pour augmenter la productivité de sa R&D. Par exemple, des recherches et des développements sont pensés de l'aval vers l'amont, et non l'inverse. En effet, une erreur fréquente consiste à vouloir aller rapidement en clinique, sous la pression des investisseurs, en prenant comme seule feuille de route les impératifs réglementaires. En réalité, ces derniers sont des passages obligatoires, mais ne sont ni le chemin, ni le





**Les sociétés de biotechnologie ne peuvent faire l'économie de décisions d'y aller ou non (go-no go) claires, fondées sur des critères rigoureux et objectifs décidés a priori. Lorsque les ressources sont rares et précieuses, tout euro dépensé sur un projet incertain l'est au détriment de produits plus stratégiques. Savoir tuer à temps un projet est la clé de la productivité, dans les grandes industries pharmaceutiques comme dans les biotechnologies.**

but. L'objectif est de réussir une phase II, c'est-à-dire de démontrer l'efficacité dans une population représentative du marché visé, sans déclencher d'effets secondaires. C'est dire que la gamme de dose (assez haute pour être efficace, assez basse pour ne pas déclencher d'effets secondaires qui n'apparaîtront pas dans la vie réelle) doit être sélectionnée avec soin. Et que pour y parvenir, tout le développement en amont doit tenir compte de cet impératif, qu'il s'agisse des doses des études de pharmacologie et de toxicologie, et des doses et fréquences d'administration testées en phase I. Les lignes directrices réglementaires ne remplaceront jamais le sens clinique, l'intelligence, le bon sens, l'anticipation et la négociation avec les autorités.

Cependant, un grand danger guette les biotechnologies. Il consiste à réaliser ces études de phase II a minima, le nombre de patients inclus dépendant alors plus des contraintes budgétaires que d'un impératif statistique, ce qui ne permettrait pas de conclure sur l'efficacité d'une nouvelle entité chimique. Les biotechnologies doivent favoriser les approches innovantes, et développer, par exemple, des

approches bayésiennes dans la conception de leurs études cliniques, sous la forme de designs adaptatifs.

#### **Travailler avec la recherche publique sur les modèles prédictifs**

Les biotechnologies n'ont guère de solutions de secours si elles ne parviennent pas à maintenir leur productivité. Le modèle qui consiste à financer une partie du fonctionnement de la société par des activités de service à haute

valeur ajoutée, permet de passer des caps difficiles, mais ne suffit pas à financer une phase II, nécessaire pour convaincre les investisseurs de suivre, où pour que l'industrie pharmaceutique ne prenne en licence une molécule innovante. De ce point de vue, les destins de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies sont liés. L'idée récemment émise par Pfizer de réaliser des spin-off d'une partie de sa R&D montre que les pharmaceutiques réalisent qu'elles ont beaucoup à apprendre de la productivité des biotechnologies. Elles devraient aussi collaborer dans tous les domaines techniques permettant d'optimiser la R&D, avec l'aide de la recherche publique. Ensemble, par exemple, elles peuvent développer et valider des modèles prédictifs permettant de modéliser très tôt dans le développement la toxicité et le métabolisme des nouveaux médicaments, et éviter de coûteuses études animales.

Elles pourraient aussi, ensemble et avec l'aide de la puissance publique, tester jusqu'à la clinique les nouvelles idées pour éviter que plusieurs compagnies pharmaceutiques ne se jettent de manière concurrentielle sur les approches prometteuses. Les exemples de ce comportement et des échecs qu'il induit sont nombreux : les inhibiteurs de TRPV1 comme analgésiques, dans les années 2000, mais aussi en 2010 les ARN interférents, et tout récemment les inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein, abandonnés en clinique. La redondance des projets de l'industrie pharmaceutique dans ces trois domaines (et il en existe d'autres) a coûté des dizaines de milliards qui auraient pu être dépensés de manière plus astucieuse.

Des propositions ont été récemment émises dans ce sens, dont il est difficile d'imaginer de quelle manière elles pourront effectivement être mises en place au plan international. Mais les enjeux méritent qu'on y réfléchisse sérieusement à l'échelon national et européen, déjà. Au-delà de ces quelques suggestions, c'est en explorant de conserve toutes les possibilités techniques d'optimisation de la R&D que l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologies pourront maintenir la pérennité et la rentabilité de leur collaboration. □