



# L'innovation dans les industries de la santé

*Jorge KIRILOVSKY  
Centre de Recherches François Hyafil  
Laboratoires GlaxoSmithKline  
12 juin 2014*

---

# L'industrie du médicament doit faire face à un nouvel environnement



La croissance vient de nouvelles aires géographiques

- Les USA et les pays matures d'Europe ne sont plus les seuls générateurs de croissance. Les marchés "Pharmergents" tirent la croissance.

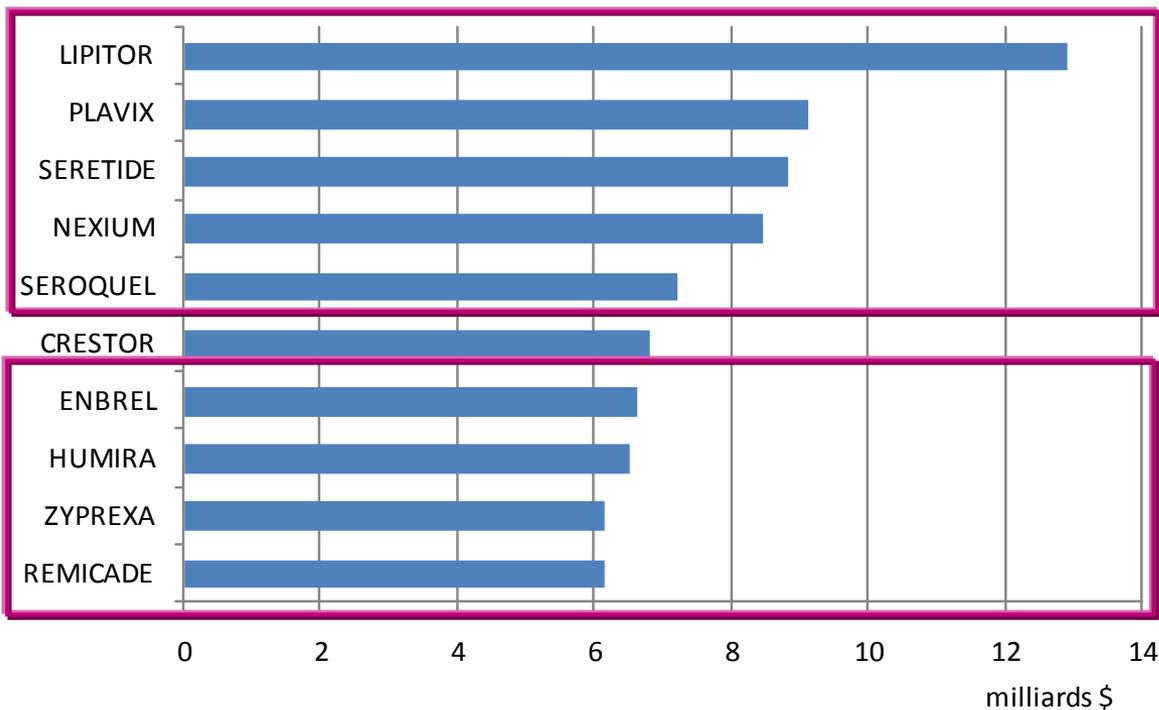
Le marché se polarise entre génériques et produits de spécialité

- Les génériques occupent le plus souvent la première ligne des grandes aires thérapeutiques.
- L'innovation se positionne en seconde ligne.
- Les agences réglementaires et les payeurs diminuent le pouvoir du prescripteur.
- Les barrières à l'entrée se multiplient.

# Un marché pharmaceutique mondial dominé (en CA) par des produits génériques à faible échéance ou déjà génériqués



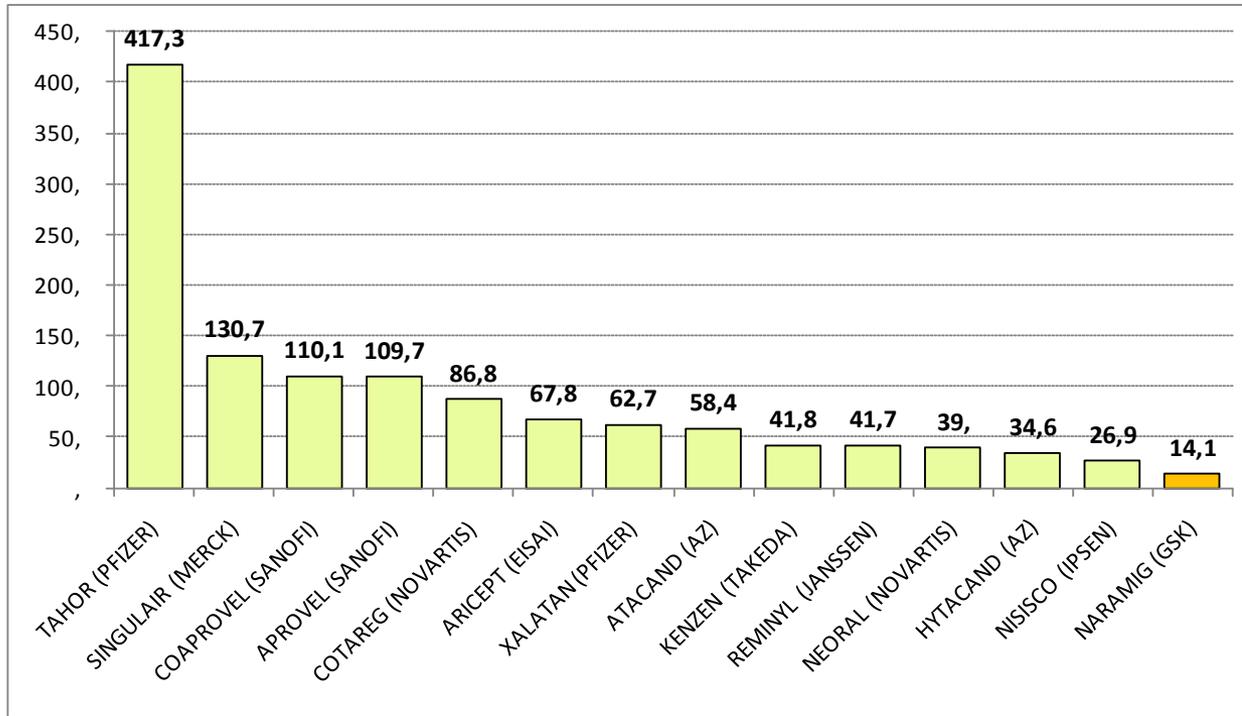
Classement mondial 2010 :



- Les premiers produits mondiaux étaient génériques à court terme
- Aucun produit de spécialité ne dépassait pas la moitié du CA du Tahor/Lipitor®

Source : IMS Health MIDAS CMA Décembre 2010

# Les produits généricables en France en 2012 : 1,2 milliards d'euros (9% du marché hors répertoire)



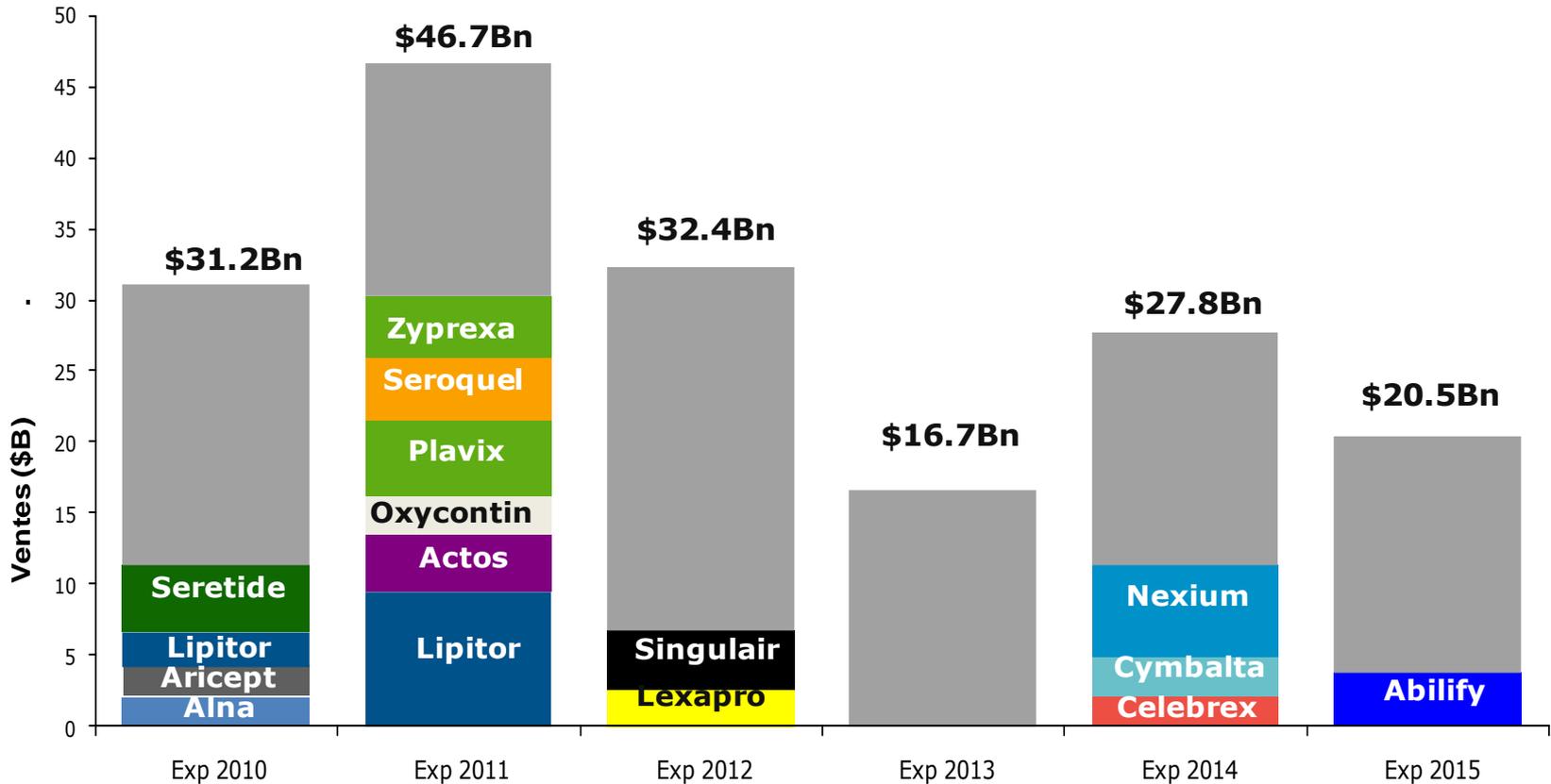
	<u>% du CA</u>
PFIZER	32,5 %
MERCK	11,8 %
SANOFI	9,8 %
NOVARTIS	9,0 %
AZ	8,2 %
TAKEDA	22,6 %
JANSSEN	7,7 %
IPSEN	10,7 %
EISAI	84,5 %
GSK	1,7 %

Source Gers Ville

Performance Commerciale & Etudes de Marché

# 160B\$ de pertes de brevets sur 2010 – 2015

## Les nouveaux produits seront-ils capables de remplacer ces pertes de revenus?



Source: IMS Health MIDAS Market Segmentation December 2009. Products shown have >\$2Bn sales in 2009

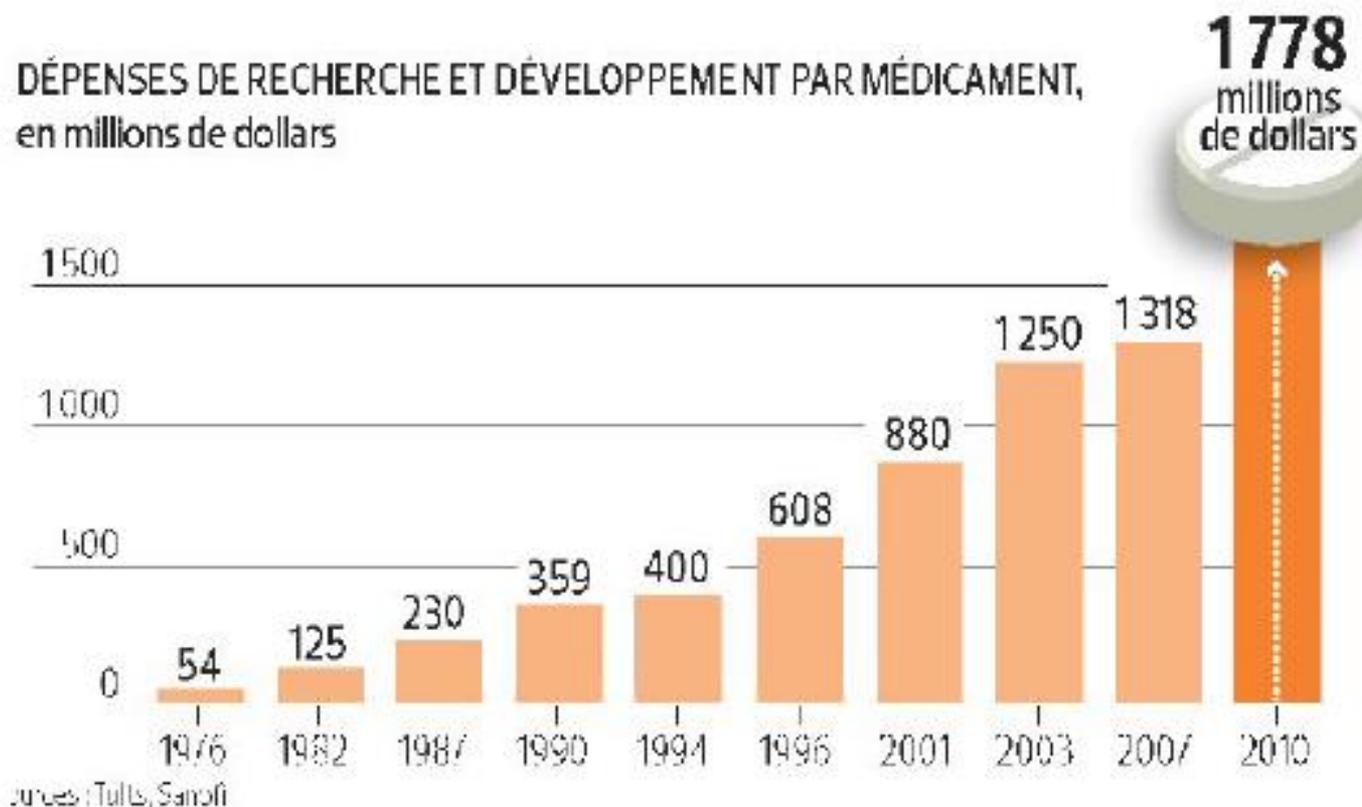
\*Assumptions based on no price erosion following generic entry to the market.

Date d'expiration : CMA Dec

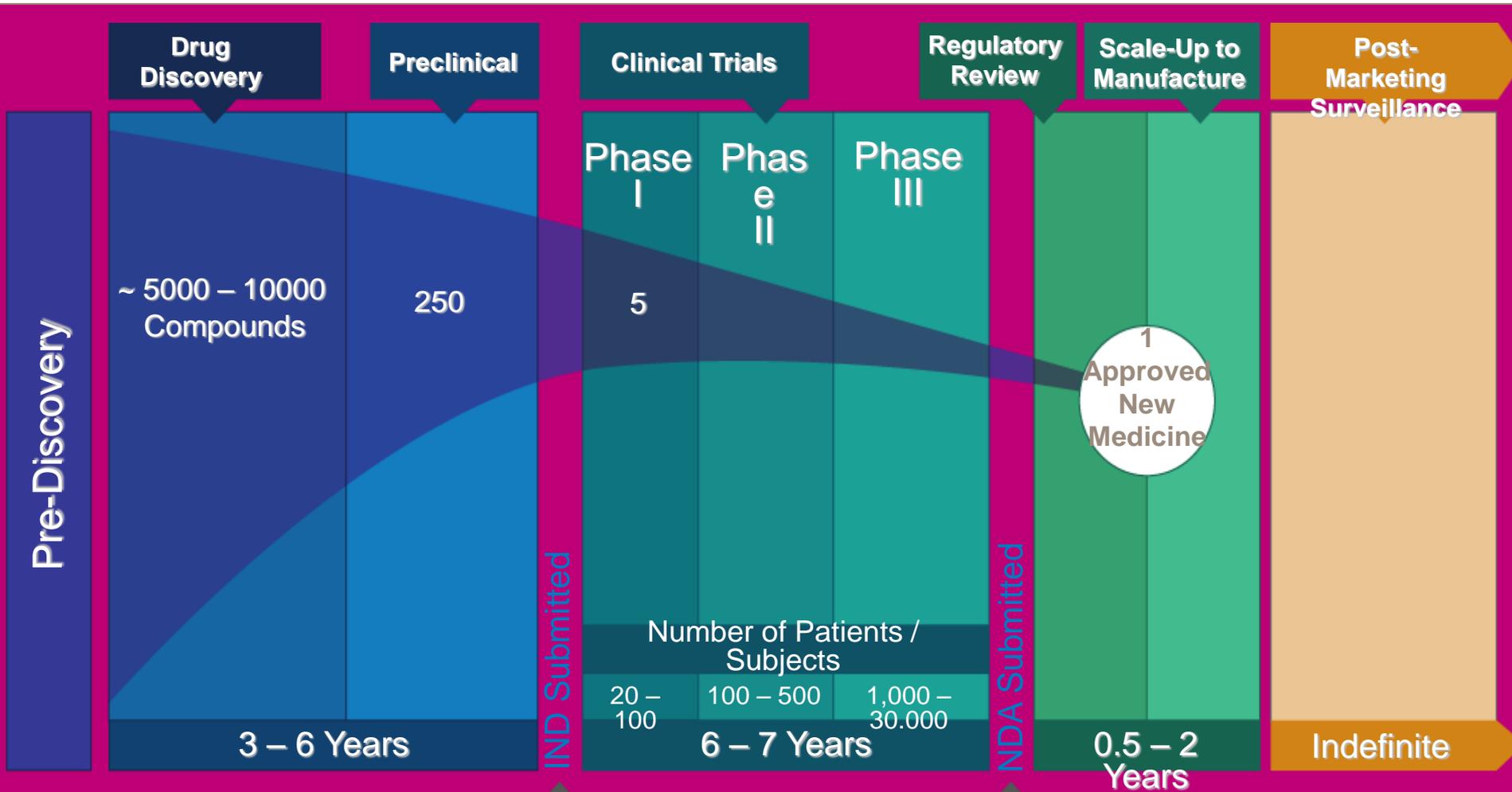
# Le coût de l'innovation en croissance exponentielle depuis 30 ans



## Évolution du coût du développement d'une molécule innovante entre 1976 et 2003

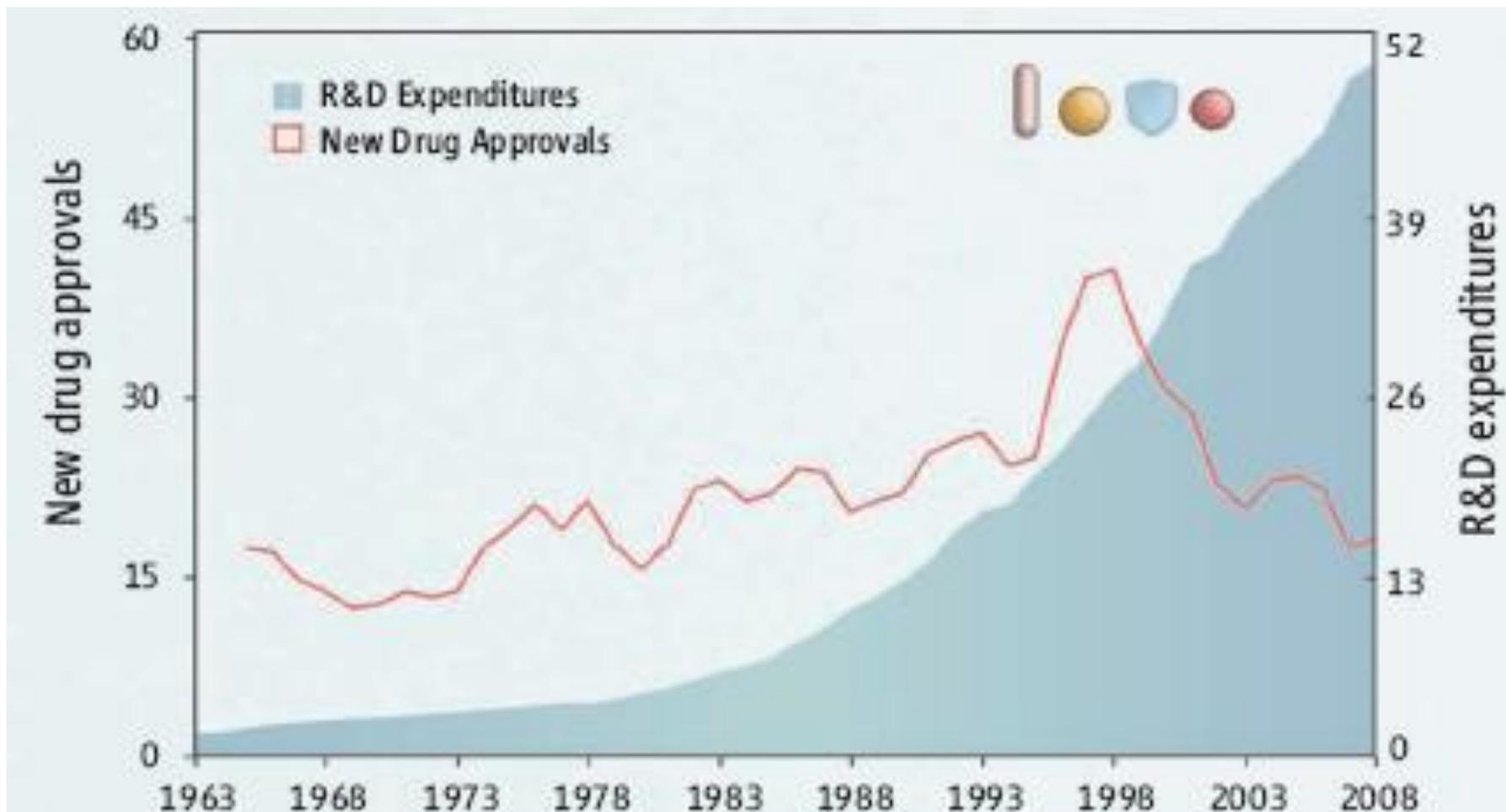


# La découverte de nouveaux médicaments est longue et coûteuse : > 10 ans, > 1 milliard €



Sources : Drug Discovery and Development : Understanding the R&D Process, [www.innovation.org](http://www.innovation.org) ; CBO, *Research and Development in the Pharmaceutical Industry*, 2006

# La productivité de la R&D pharma en baisse !!!



## INDUSTRIE & SERVICES

# La recherche coûte de plus en plus cher aux laboratoires

### PHARMACIE

**Le coût de développement moyen d'une molécule atteint 1,3 milliard de dollars.**

**Les nouveaux produits ont un potentiel de vente plus faible.**

*Catherine Ducruet*  
cducruet@lesechos.fr

Bilan mitigé pour les géants de la pharmacie. Depuis quatre ans, le renouvellement du pipeline des laboratoires semble assuré à court terme, avec 167 produits entrant en phase III des essais cliniques (la dernière avant commercialisation) pour 105 produits lancés sur le marché. En revanche, les laboratoires ont enregistré sur la même période une baisse de leur taux de retour sur investissement en R&D, de 10,5 % en 2010 à 4,8 % en 2013, selon une étude consacrée à l'innovation pharmaceutique publiée hier par Deloitte et Thomson Reuters.

Autrement dit, les nouveaux produits destinés à remplacer les blockbuster emportés par la vague des pertes de brevets qui a culminé en 2012, n'ont pas un potentiel de vente équivalent. Le chiffre d'affaires moyen maximal attendu pour ces

nouveaux produits a plongé entre 2010 et 2013 de 43 %, à 466 millions de dollars en moyenne sous l'influence des politiques de santé restrictives, mais aussi parce qu'ils visent des marchés plus étroits, comme c'est le cas des thérapies ciblées des cancers ou des médicaments contre les maladies rares.

Or, si les chiffres d'affaires potentiels baissent, le coût de développement moyen des produits a, lui, augmenté. Depuis 2010, il a progressé de 18 % à 1,29 milliard de dollars (958 millions d'euros) avec cependant des écarts très importants allant de 393 millions pour le plus efficace à 3 milliards pour le moins performant.

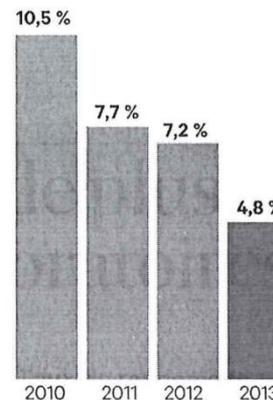
### Encore de nombreux échecs en phase III

Développer un produit prend aussi de plus en plus de temps. De 2012 à 2013, on est ainsi passé de 13,2 années à 14 ans. Les groupes pharmaceutiques accumulent en effet davantage de données, avant de décider ou non de faire passer leurs molécules au stade suivant de leur développement. Cela n'empêche pourtant pas les échecs en phase III de rester nombreux (une vingtaine chaque année) et de coûter au secteur 80 milliards de dollars par an.

Au-delà de ces grandes tendances le rapport fournit aussi quelques éléments qualitatifs intéressants. On y apprend ainsi que seuls 30 % de la

### Taux de rendement de la R&D

Ventes actualisées/  
dépenses de R&D

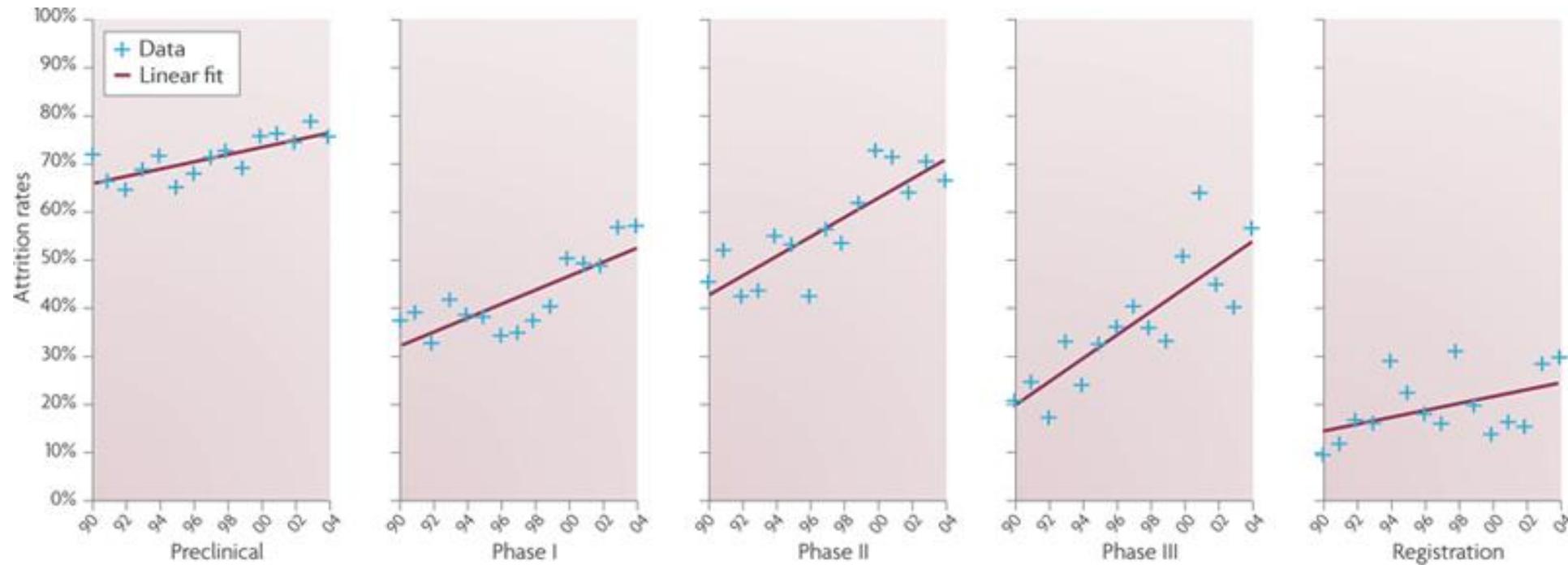


« LES ÉCHOS » / SOURCE : DELOITTE

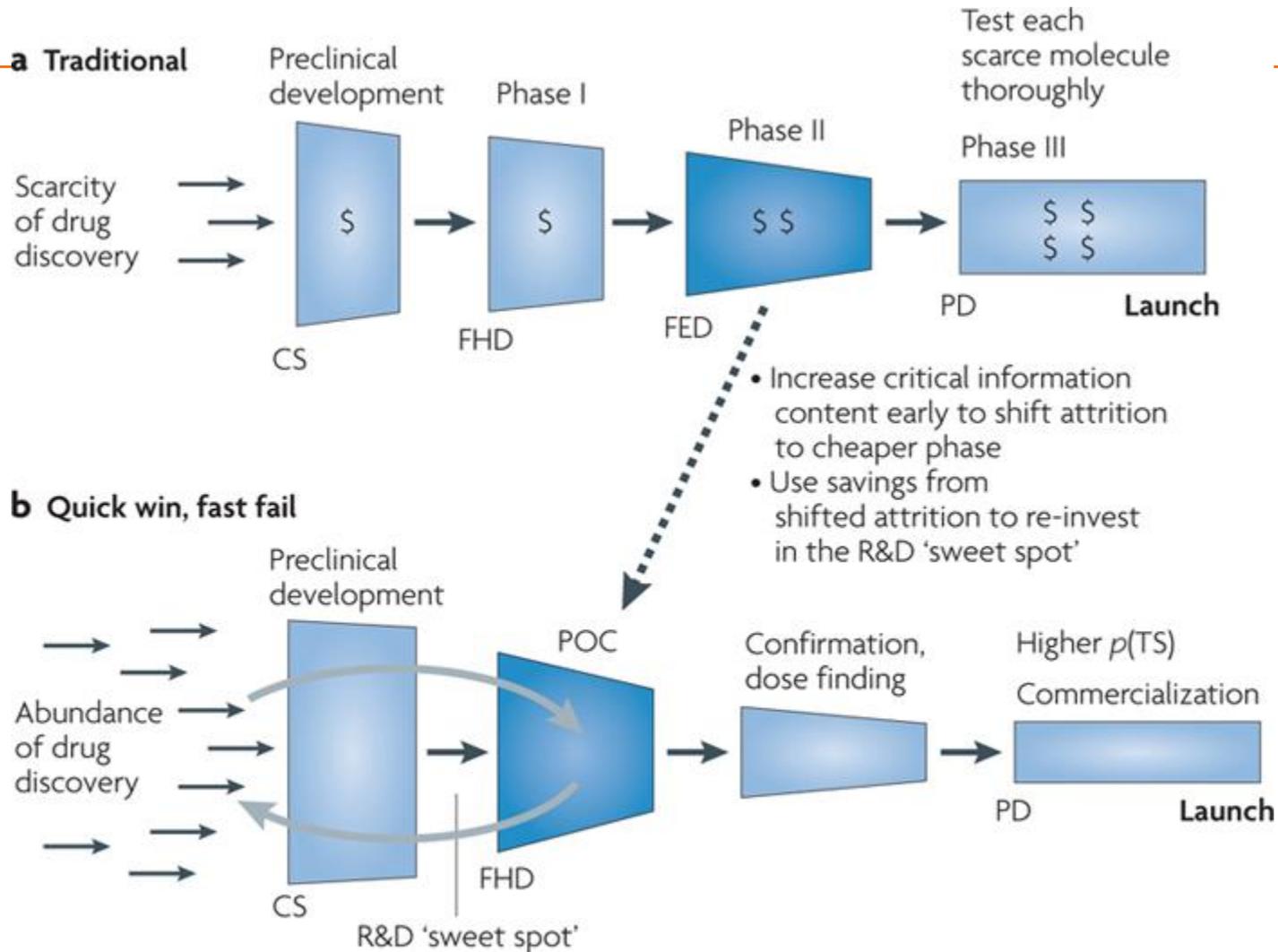
valeur du pipeline de développement tardif (phase III et enregistrement) ont été générés par l'innovation interne. D'où l'intérêt d'une ouverture aux collaborations externes.

Les groupes analysés par cette étude sont Pfizer, Roche, Novartis, Sanofi, GSK, Johnson & Johnson, AstraZeneca, Merck & Co., Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Takeda et Amgen. ■

# De plus en plus d'échecs sont observés très tard dans le développement d'un médicament



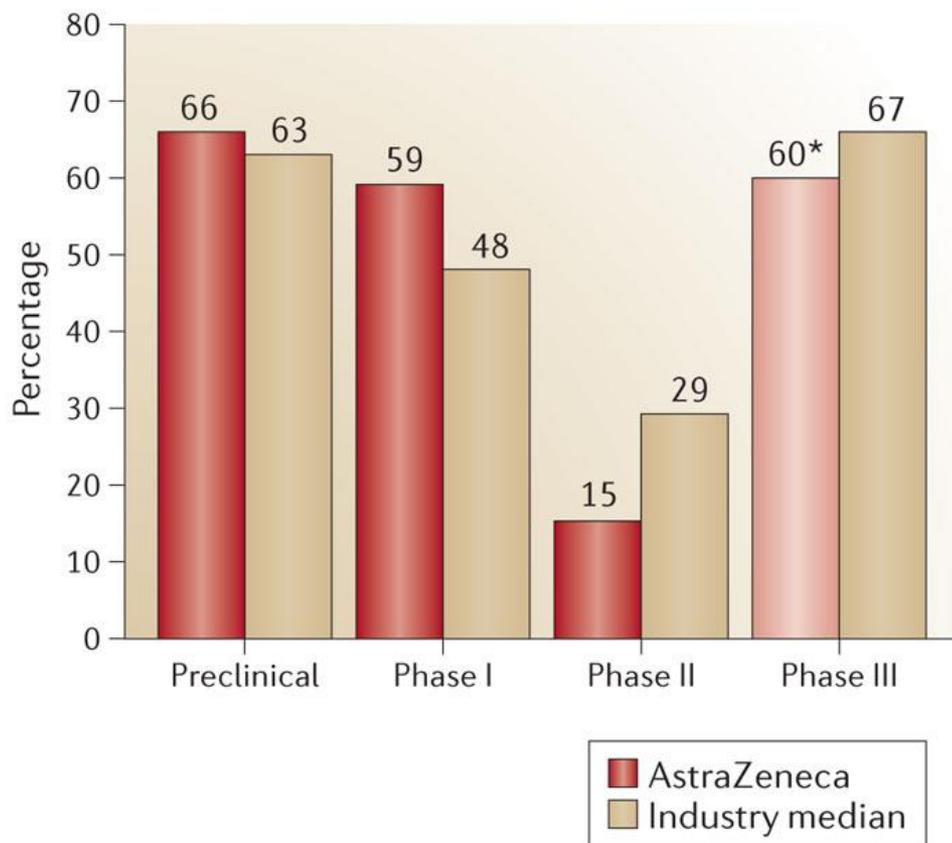
# Evolution du modèle de Drug Discovery



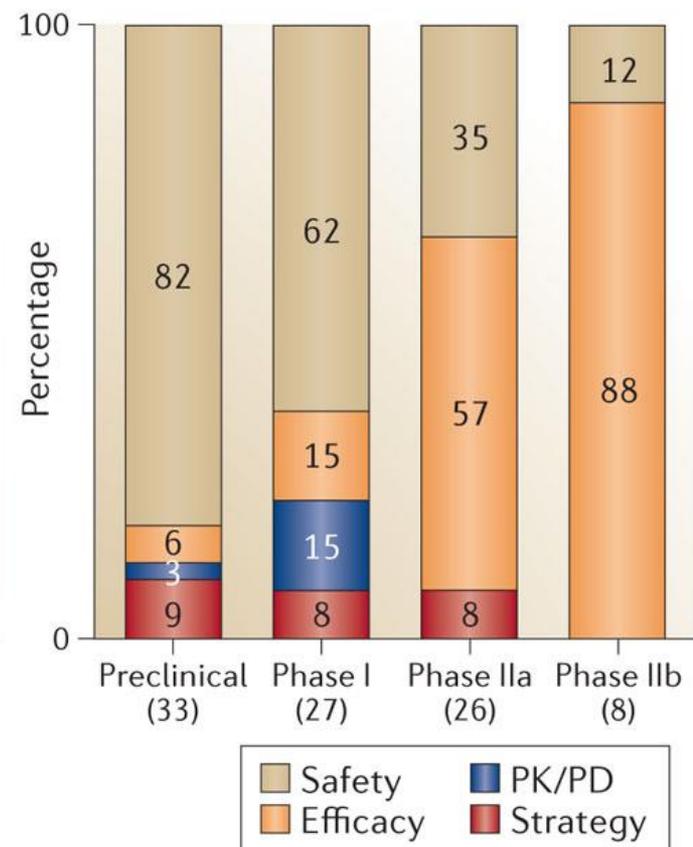
# Les raisons d'échec des projets varient en fonction de leur stade d'avancement



**a Project success rates between 2005 and 2010**



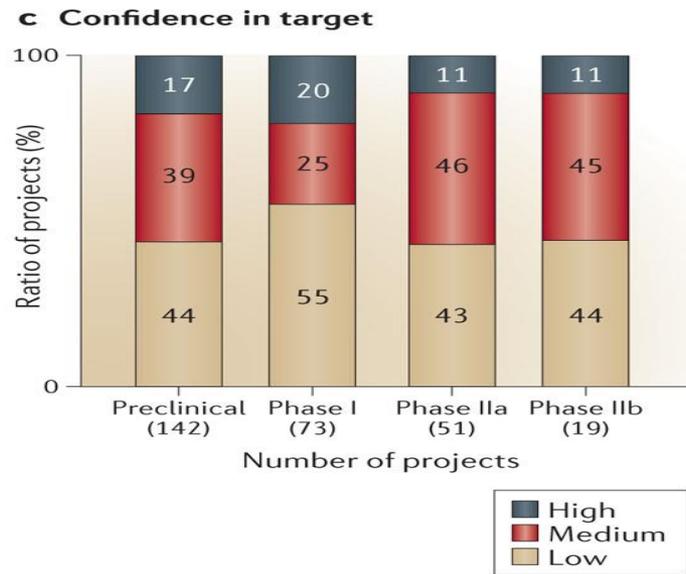
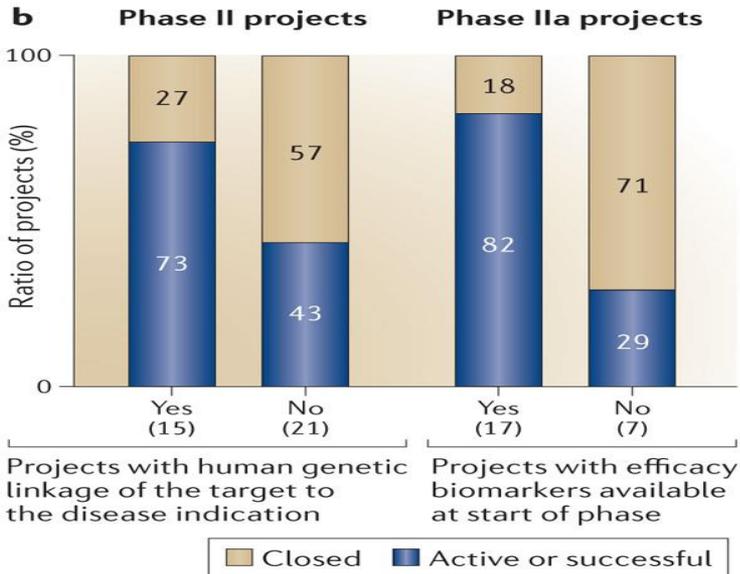
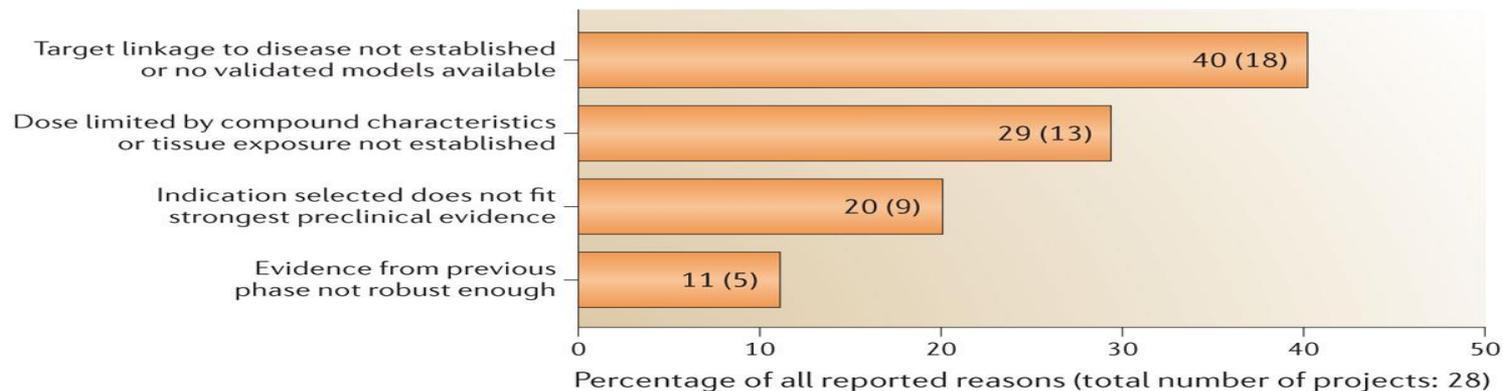
**b Project closures**



# Les raisons des échecs par manque d'efficacité clinique



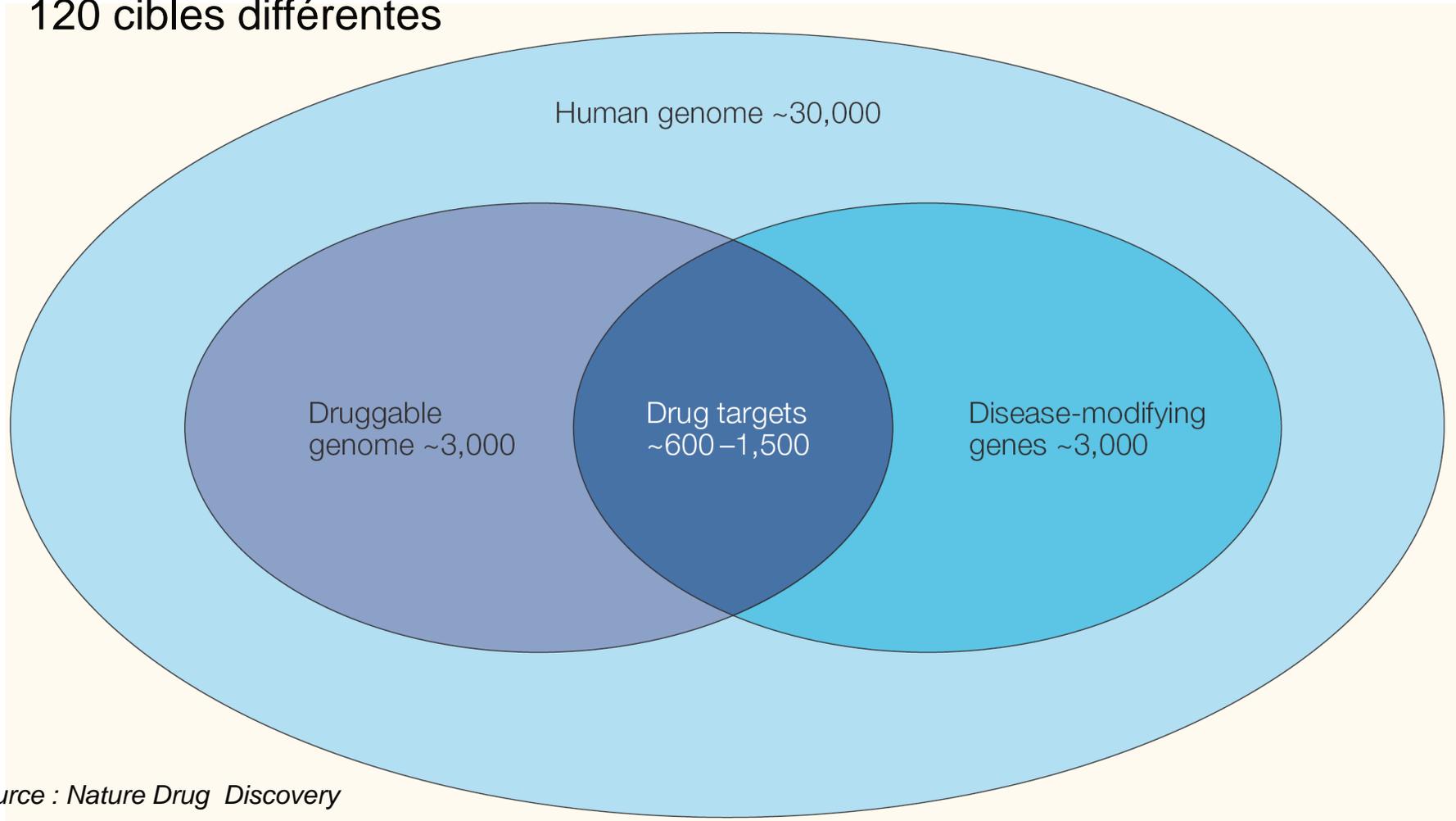
## a Reasons for lack of clinical efficacy



# Les connaissances scientifiques et la technologie évoluent très rapidement

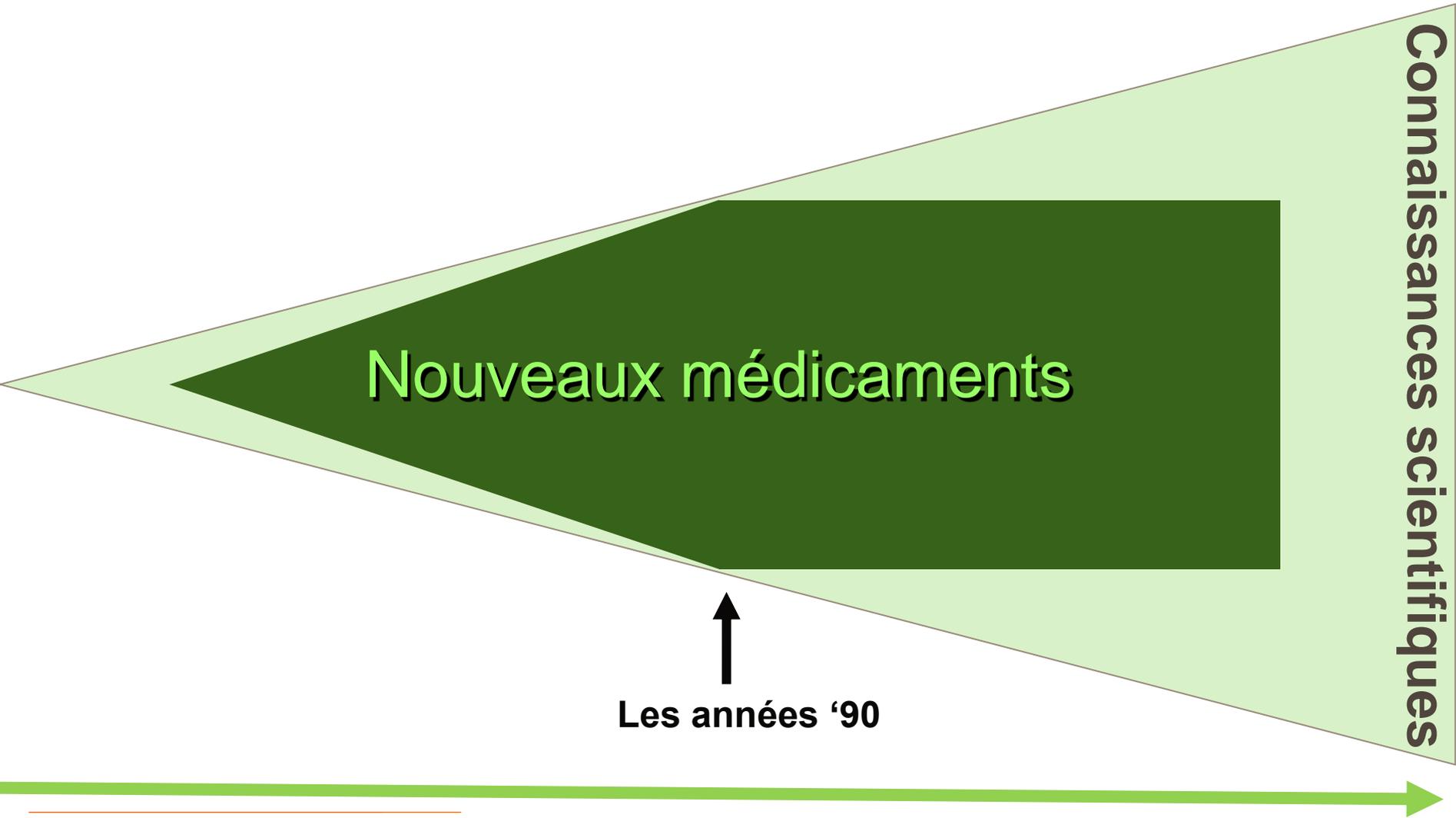


- Les médicaments actuellement sur le marché ne touchent que 120 cibles différentes



Source : Nature Drug Discovery

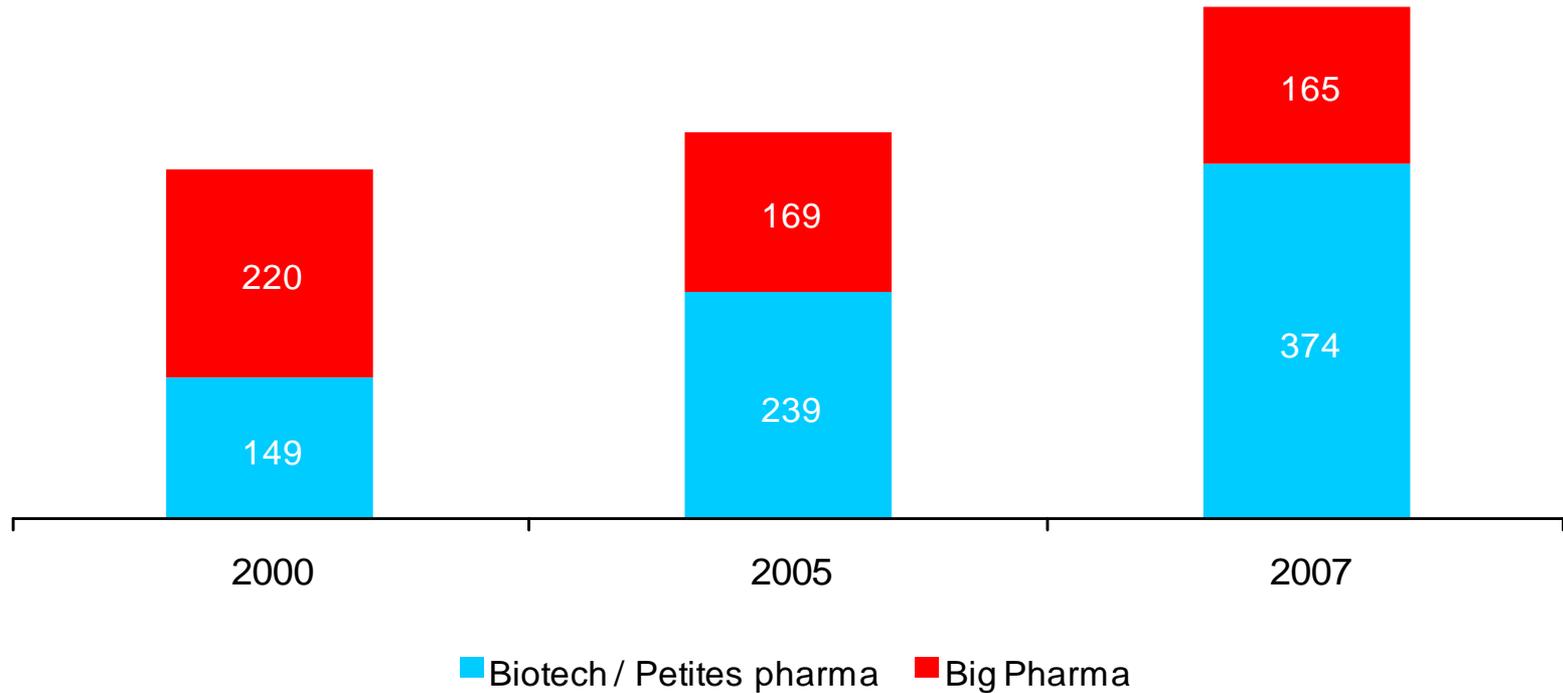
# La découverte des médicaments ne suit pas l'évolution rapide des sciences



# Les sociétés de biotechnologies ont pris une part prépondérante dans la R&D pharmaceutique



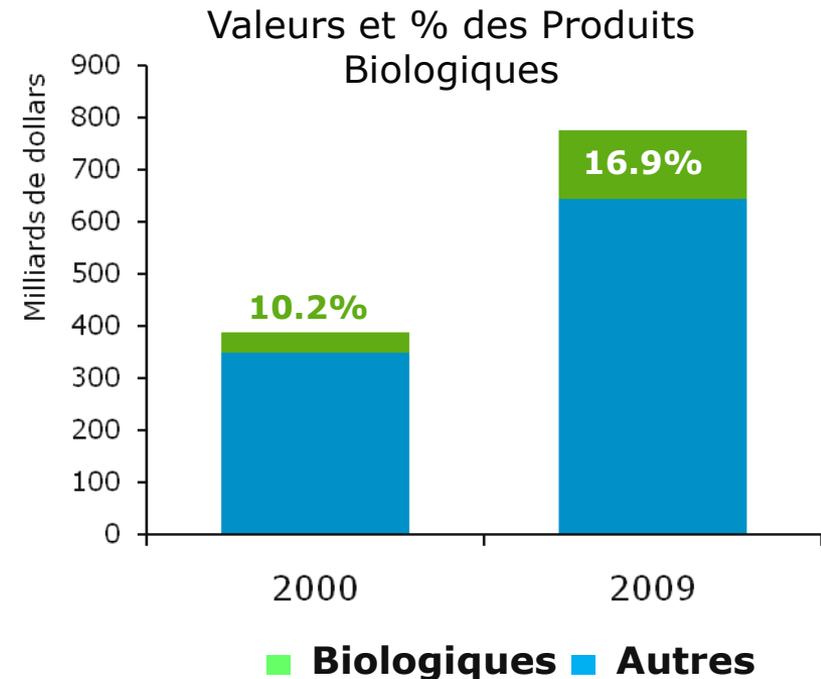
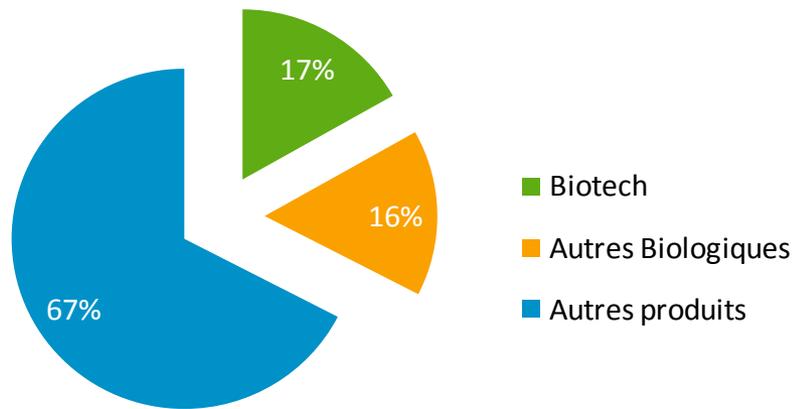
Part dominante de biotechs en R&D  
(nombre de molécules en Phase III)



# Le marché global des produits biopharmaceutiques a presque doublé en plus de dix ans



Les biologiques représentent un tiers des produits en fin de développement\* (Déc. 2009)



\*488 produits recensés en décembre 2009 en phase III et en phase d'autorisation auprès d'une autorité de régulation

Sources : IMS Health MIDAS MAT Décembre 2009; IMS Life Cycle R&D Focus, Juin 2010

- Perte des brevets sur principaux produits (30-40 % du CA en 2013)
- Compétition de génériques
- Pas de renouvellement suffisant du portefeuille
- Cycles très longs (12 ans au minimum) avec un taux d'échec important à des stades tardifs
- Taille critique probablement atteinte (4-5 milliards d'€)
- ↑ Niveau d'exigence des autorités de santé ( ↑ bénéfice / ↓ risque ; ↓ dépenses)
- Des besoins thérapeutiques non satisfaits

- Cancer(s)
- Maladies neurodégénératives
- Psychiatrie
- Maladies auto-immunes / inflammatoires
- Obésité
- Diabète
- Insuffisance cardiaque
- Maladies des pays émergents (tuberculose, malaria,...)
- Maladies rares

# Quelle est la solution ?

---



- Développer des médicaments qui correspondent à des besoins thérapeutiques
- Diminuer le risque en développement
- Sélectionner les domaines thérapeutiques où les avancées scientifiques permettent d'envisager l'innovation
- Prendre des bonnes décisions en amont: cibles, mécanismes, ...
- Diminuer le temps des cycles de la R&D
- S'ouvrir vers l'extérieur et augmenter les partenariats public / privé

## – Hier : blockbusters

- Populations larges
- Coûts de traitement faibles

## – Aujourd'hui : molécules à forte valeur ajoutée et très innovants

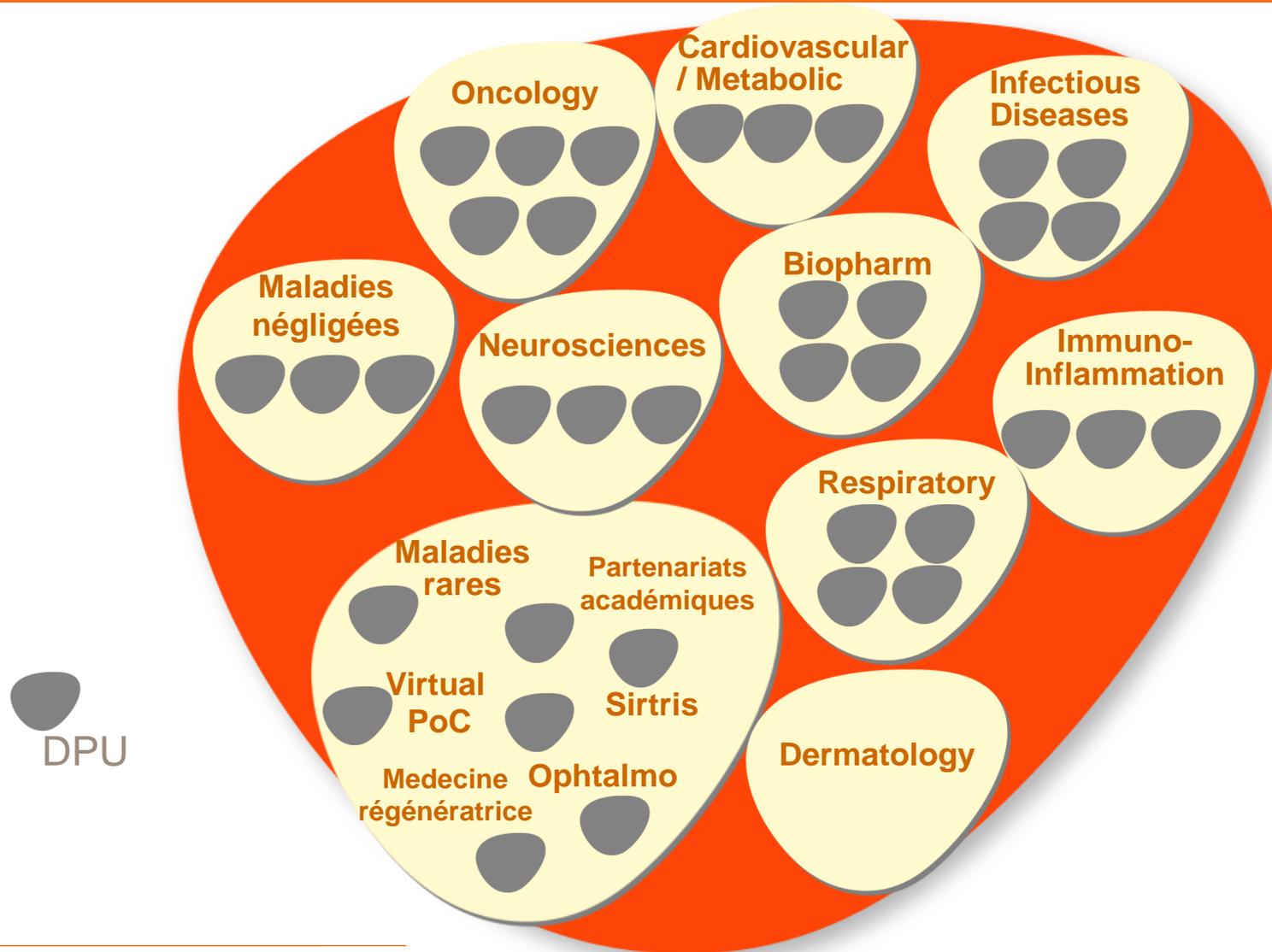
- Médecine personnalisée (produits biopharmaceutiques, tests diagnostiques, génétique)
- Populations plus étroites
- Coûts de traitement élevés
- Ouverture vers des partenaires extérieurs

# Le modèle entrepreneurial de la Drug Discovery chez GSK



- Centres d'excellence par domaine thérapeutique ou technologique: Neurosciences, Métabolisme/CV, Maladies Infectieuses, Respiratoire, Oncologie, Biopharmaceutiques
- Chaque Centre d'Excellence est constitué par 3-5 Discovery Performance Units (DPUs)
- Les DPUs sont :
  - **Autonomes**
  - **Co-localisés**
  - **Ouverts vers l'extérieur**
  - **Responsables ('accountable')**
  - **Focalisés sur un domaine scientifique précis**
  - **Petite taille (5-60 scientifiques)**
  - **Chimistes, biologistes, DMPK, cliniciens**
  - **Responsables de tout le processus de découverte d'un médicament (identification de la cible → preuve du concept chez l'homme phase IIa)**
- Les DPUs doivent soumettre un Business Plan à un comité d'investissement. Les plans (et les budgets) sont approuvés pour une durée déterminée.

# La philosophie : laisser les experts prendre les décisions



Partenariats flexibles /acquisitions



Rapprocher académiques et industriels

# Un modèle différent

Open Innovation

Patent pooling



Publications



Partage de risque



# Ouverture vers l'extérieur et partage de la science



## Thousands of chemical starting points for antimalarial lead identification

Francisco-Javier Gamo<sup>1</sup>, Laura M. Sanz<sup>1</sup>, Jaime Vidal<sup>1</sup>, Cristina de Cozar<sup>1</sup>, Emilio Alvarez<sup>1</sup>, Jose-Luis Lavandera<sup>1</sup>, Ana E. Vanderwall<sup>2</sup>, Darren V. S. Green<sup>3</sup>, Vinod Kumar<sup>4</sup>, Samiul Hasan<sup>4</sup>, ... Catherine E. Peishoff<sup>5</sup>, ... R. Cardon<sup>6</sup> & Jose F. Garcia-Bustos<sup>1</sup>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES ISSUES SPECIALTIES & TOPICS FOR AUTHORS Keyword Title

ORIGINAL ARTICLE

Antiretroviral Regimens in Pregnancy and Breast-Feeding in Botswana

R.L. Shapiro, M.D., M.P.H., M.D. Hughes, Ph.D., A. Ogwu, M.B., B.S., D. Kitch, M.S., S. Lockman, M.D., C. Moffat, M.B., Ch.B., M.P.H., J. Mashema, M.B., Ch.B., M.R.C.P., S. Moyo, M.P.H., I. Thior, M.D., K. McIntosh, M.D., E. van Videnfelt, B.S., J. Leidner, M.S., K. Popovic, M.D., M.P.H., A. Aamleh, M.D., M.P.H., E. Tumbare, M.B., Ch.B., S. Zweraki, M.S.H., U. Sharma, Ph.D., M.P.H., E. Handeleman, M.D., K. Mburu, B. Pearce, O. Jayeoba, M.B., Ch.B., E. Moko, M.B., Ch.B., S. Souda, M.D., E. Lubega, M.D., M. Ahtar, M.B., Ch.B., C. Weaver, M.D., M.P.H., R. Tuomola, M.D., W. Snowden, Ph.D., M. Martinez-Tristani, M.D., L. Mazhani, M.D., and M. Essex, D.V.M., Ph.D.

## A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2

R. G. Walters<sup>1,2,3,7</sup>, S. Jacquemont<sup>2,3,7</sup>, A. Valsesia<sup>2,3,5</sup>, A. J. de Smith<sup>1</sup>, D. Martinez<sup>2,3</sup>, J. Andersson<sup>4</sup>, P. Bouquillon<sup>8</sup>, J. L. Buxton<sup>1</sup>, J. S. El-Sayed E. Ambresini<sup>1,2</sup>, A. Broschi<sup>1,2</sup>, M. Boutet<sup>1</sup>, M. Holder<sup>9</sup>, D. Campion<sup>1,2</sup>, A. Guilmatreix<sup>1,2</sup>, M. Gallar<sup>1,2</sup>, V. David<sup>1,2</sup>, B. Isidor<sup>1,2</sup>, M.-P. Corderier<sup>1,2</sup>, S. Dupuis<sup>1,2</sup>, R. J. Ellis<sup>1,2</sup>, K. D. MacDemott<sup>1,2</sup>, M. M. van R. Calzazzo<sup>1,2,3,7</sup>, V. Malan<sup>1,2</sup>, M. Mathieu-Orth<sup>1,2</sup>, A. Reymond<sup>1,2</sup>, P. Vollenweider<sup>1,2</sup>, G. L. Carlsson<sup>1,2</sup>, P. ...



## Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge

Richa Saxena, Marie-France Hivert, Claudia Langenberg, Toshiko Tanaka, James S Pankow, Peter Vollenweider, Valeriya Lyssenko, Nabila Bouatia-Naji, Josée Dupuis, Anne U Jackson, W H Linda Kao, Man Li, Nicole L Glazer, Alisa K Manning, Jian'an Luan, Heather M Stringham, Inga Prokopenko, Toby Johnson, Niels Grarup, Trine W Boesgaard, Cécile Lecoeur, Peter Shrader, Jeffrey O'Connell, Erik Ingelsson, David J Couper \* et al.

nature.com » journal home » archive » issue » brief communication » abstract

NATURE GENETICS | BRIEF COMMUNICATION

Variants in *FAM13A* are associated with obstructive pulmonary disease

Michael H Cho, Nadia Boutaoui, Barbara J Klandt, Dawn L DeMeo, Gary M Hunninghake, August Lange, Sungho Won, James R Murphy, Terri H Bokros, James D Crapo, Xiangyang Kong, Wayne Lomas, Per Bakke, Amund Gulsvik, Sreekumar G

nature International weekly journal of science

nature.com » journal home » archive » issue » article » full text

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES ISSUES SPECIALTIES & TOPICS FOR AUTHORS Keyword Title

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer

Gerald L. Andriole, M.D., David G. Bostwick, M.D., Leonard G. Gomella, M.D., Michael Marberger, M.D., Francesco Montorsi, M.D., Curtis A. Pettaway, M.D., Donald J. Tindall, Ph.D., Matthew C. Somerville, M.D., ...

## Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents

Benjamin D. Bax, Pan F. Chan, Drake Gorrec, Iliaria Giordano, Michael M. H. Jones, Jo Jones, Kristin Koretke Brown Singh, Claus E. Spitzfaden, Carol Shen, Wohlkonig, Neil D. Pearson & Michael N

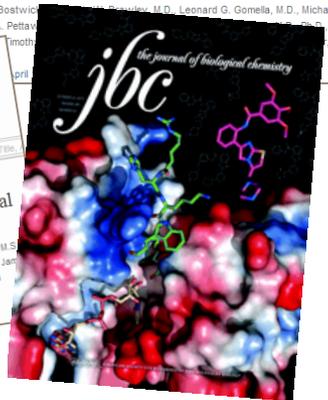
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES ISSUES SPECIALTIES & TOPICS FOR AUTHORS Keyword Title

ORIGINAL ARTICLE

Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy

Paul E. Sax, M.D., Camlin Tierney, Ph.D., Ann C. Collier, M.D., Margaret A. Fischl, M.D., Katie Mollan, M.S., Lynne Peoples, M.S., Catherine Gotchey, M.D., Nasreen C. Jahn, M.P.H., Laurie Myers, M.S., David Katzenstein, M.D., Avny Farajahan, M.D., Jan F. Rooney, M.D., Belinda Ha, Ph.D., William C. Woodward, M.D., Susan L. Koletar, M.D., Victoria A. Johnson, M.D., P. Jan Giseleler, M.D., and Eric S. Daar, M.D. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team



# La transformation de la Drug Discovery commence à porter ses fruits ?



Date : 09/01/2012  
Pays : FRANCE  
Page(s) : 21  
Rubrique : Industrie  
Diffusion : (121630)  
Périodicité : Quotidien

LesEchos  
LE JOURNAL FINANCIER



## PHARMACIE

Aux Etats-Unis, pays de référence pour le marché de la santé, les autorités sanitaires ont autorisé l'an dernier 30 nouveaux médicaments, contre 21 en 2010.

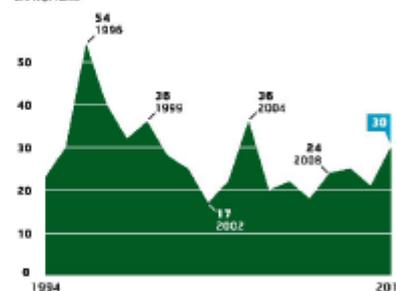
## Médicaments : l'innovation repart à la hausse

L'exercice 2011 ne sera pas forcément l'« annus horribilis » du médicament mille fois décrite. Fortement secourue en France par le scandale du Mediator, l'industrie pharmaceutique a fait mieux que résister au niveau mondial en termes d'innovation. Aux Etats-Unis, pays de référence pour le marché de la santé, les autorités sanitaires (FDA) ont autorisé l'an dernier 30 nouveaux médicaments, contre 21 en 2010, selon les données compilées par Bloomberg. C'est le meilleur score des sept dernières années, même si l'on reste loin de la soixantaine de produits approuvés en 1996.

Cette tendance positive est également observable sur le Vieux Continent, où l'European Medicines Agency a attribué l'an dernier 17 options positives à des médicaments, recommandant à la Commission européenne de les approuver, contre 51 en 2010. Une poussée dans la mesure où les agences de médicaments sont réputées de plus en plus regardantes en ce qui concerne la sécurité des produits, notamment leurs éventuels effets secondaires.

Sur les 30 molécules de 2011, l'américain Johnson & Johnson et le britannique GlaxoSmithKline se distinguent, avec trois autorisations chacun. Les laboratoires ont eu à cœur de soigner la qualité des dossiers présentés pour parvenir à valser rapidement de nouvelles ventes, au moment où les géants du secteur sont confrontés à des chutes de brevets, donc de chiffre d'affaires. Pfizer,

LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS APPRUVÉS PAR LA FDA EN NOMBRE



Source : Bloomberg

le numéro un mondial, a ainsi eu le plaisir de voir le cricribit (un nouveau traitement du cancer du poumon) approuvé en août, trois mois avant la fin du brevet de son antituberculeux Lipitor, best-seller de la pharmacie mondiale. Cet exemple est emblématique du glissement vers des traitements plus ciblés, plus innovants qu'une énigme statine contre l'exès de cholestérol.

### Avancées substantielles

« Il y a actuellement 3.000 médicaments en développement aux Etats-Unis contre environ 2.000 il y a dix ans. La plupart de ces traitements visent des besoins non satisfaits comme la maladie d'Alzheimer et l'accident vasculaire cérébral, où les avancées en termes de soies peuvent être substantielles. Près du tiers ciblent des formes de cancer, dont certaines sont très mal soignées, comme les cancers du cerveau et du pancréas », observait fin décembre Scott

Gotlib, ex-numéro deux de la FDA.

En France, un pic de l'innovation avait été enregistré en 2010, avec 35 nouvelles solutions thérapeutiques, contre 42 en 2009. Et les avancées étaient toutes relatives : sur les 35 produits, 22 s'étaient vus gratifiés d'un progrès minime. Là encore, la tendance pourrait s'inverser. « En 2011, les produits sur lesquels nous avons travaillé étaient réellement innovants. Ils vont réduire au chiffre d'affaires important car ils représentent des durées de traitement longues et ciblent des populations cibles. Les fluidifiants du sang sont par exemple leurs indications étendues à la prévention des accidents vasculaires cérébraux », explique Jacques de Toumoulin, associé du cabinet Nextip, spécialisé dans les problématiques d'accès au marché. L'an dernier, les principales innovations en France ont concerné le traitement du mélanome, du cancer de la prostate et de l'hépatite C. LAURENCE BOLLACK

87 OPINIONS POSITIVES

attribuées l'an dernier par l'European Medicines Agency.

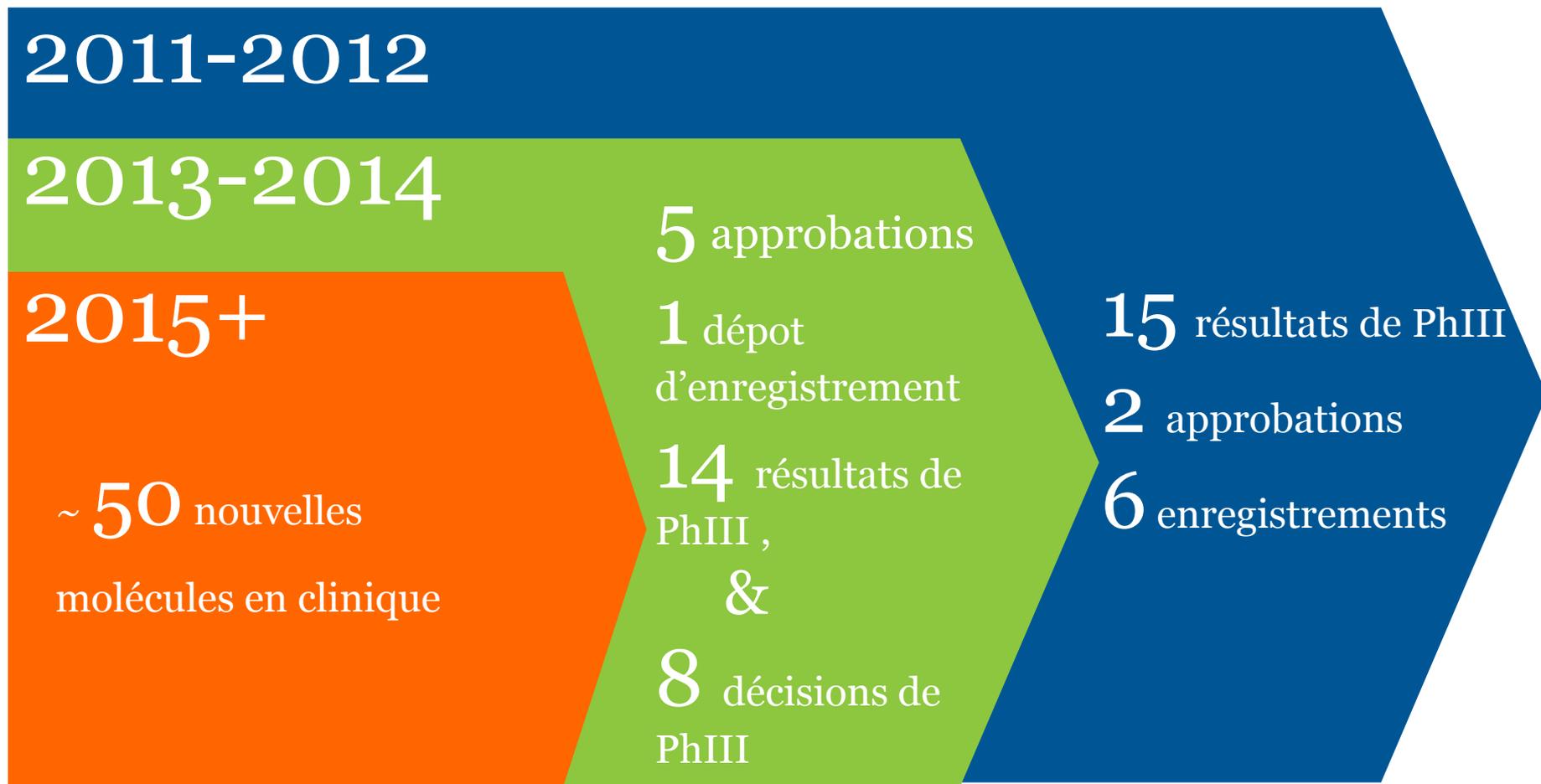
# Nouvelles molécules approuvées 2008-2013



	Molécules approuvées par le FDA	% de molécules approuvées	Ventes 2018 de nouvelles molécules (\$M)	Contribution de nouvelles molécules aux ventes 2018
GlaxoSmithKline	20	10%	11.7	29%
Novartis	13	6%	8.4	17%
Johnson & Johnson	9	4%	13.1	36%
Bayer	7	3%	6.0	25%
Sanofi	6	3%	2.3	5%
Pfizer	6	3%	12.0	27%
Roche	6	3%	10.0	19%
Bristol-Myers Squibb	5	2%	4.6	24%
Boehringer Ingelheim	3	1%	n/a*	n/a
Merck & Co	3	1%	0.7	2%
AstraZeneca	2	1%	1.4	24%
Eli Lilly	2	1%	0.5	3%

Source : EvaluatePharma 18 mars 2014

# Une progression sans précédent du portefeuille de GSK et une dynamique en place pour les années à venir



# La R&D pharmaceutique aujourd'hui



**Focalisation sur le patient**



**Pressions réglementaires**



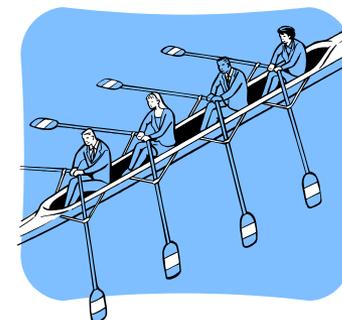
**Contrôle des prix et des volumes**



**Innovation dictée par la science et les besoins thérapeutiques**



**Ouverture et partenariats**



Le Monde éco&entreprise

10 juin 2014

## L'ÉCLAIRAGE | CHRONIQUE

PAR ARMAND HATCHUEL

### Les « Big Pharmas », enjeu public

Mais on doit se demander si l'entreprise pharmaceutique capable de grandes innovations peut être une société anonyme comme les autres, soumise à une gouvernance actionnariale à court terme ? Les laboratoires encore attachés à un haut niveau de R&D ne seront-ils pas des proies faciles et tentantes pour ceux qui ne s'y engagent pas ? Ce type de firmes pharmaceutiques ne devraient-elles pas adopter une gouvernance différente protégeant l'investissement dans la recherche comme un engagement prioritaire qui s'imposerait à tout nouvel actionnaire ?