

DFASP1

RECHERCHE

Organisation du S2

15 ECTS de tronc commun.

Commun avec industrie

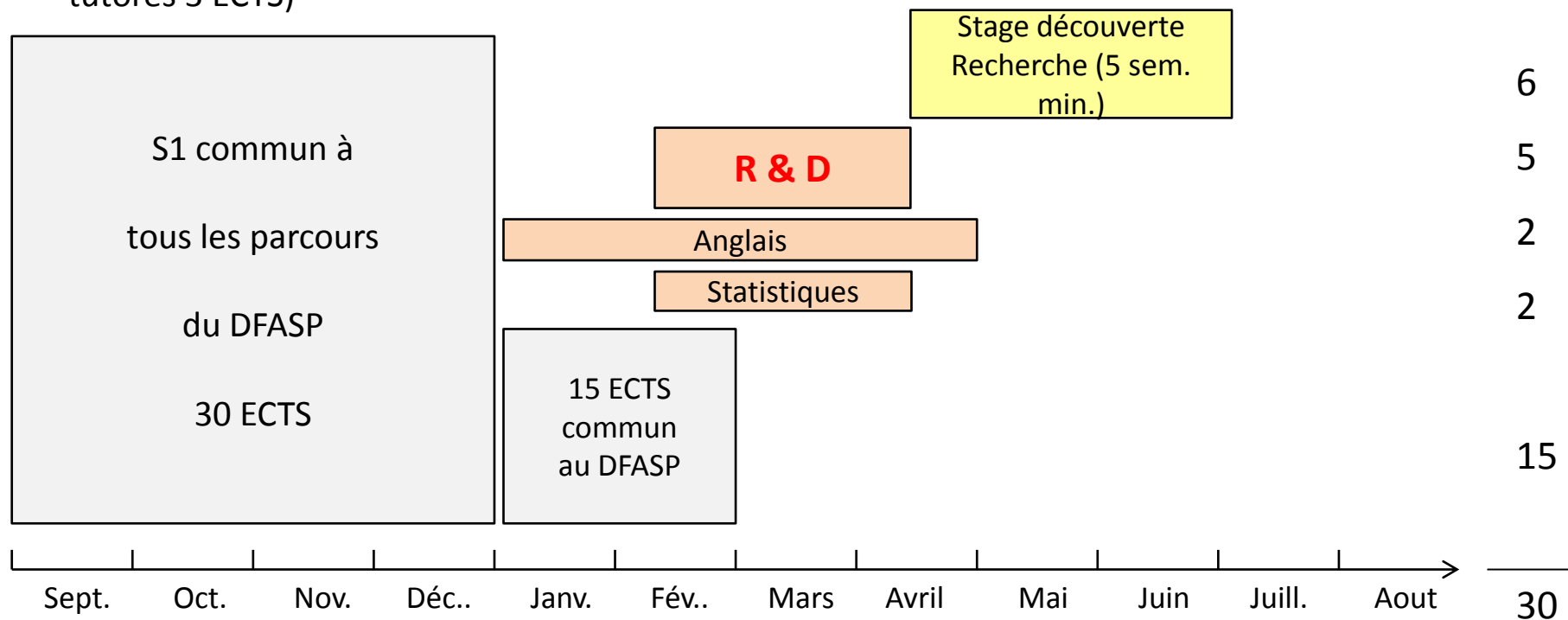
2 ECTS d'Anglais

5 ECTS R&D

2 ECTS Statistiques

Spécifique

6 ECTS de Stage découverte recherche (à la place des
Ues Outils Projet et gestion RH 2+1 ECTS et Projets
tutorés 3 ECTS)



4^{ème} année Filière industrie

Montpellier

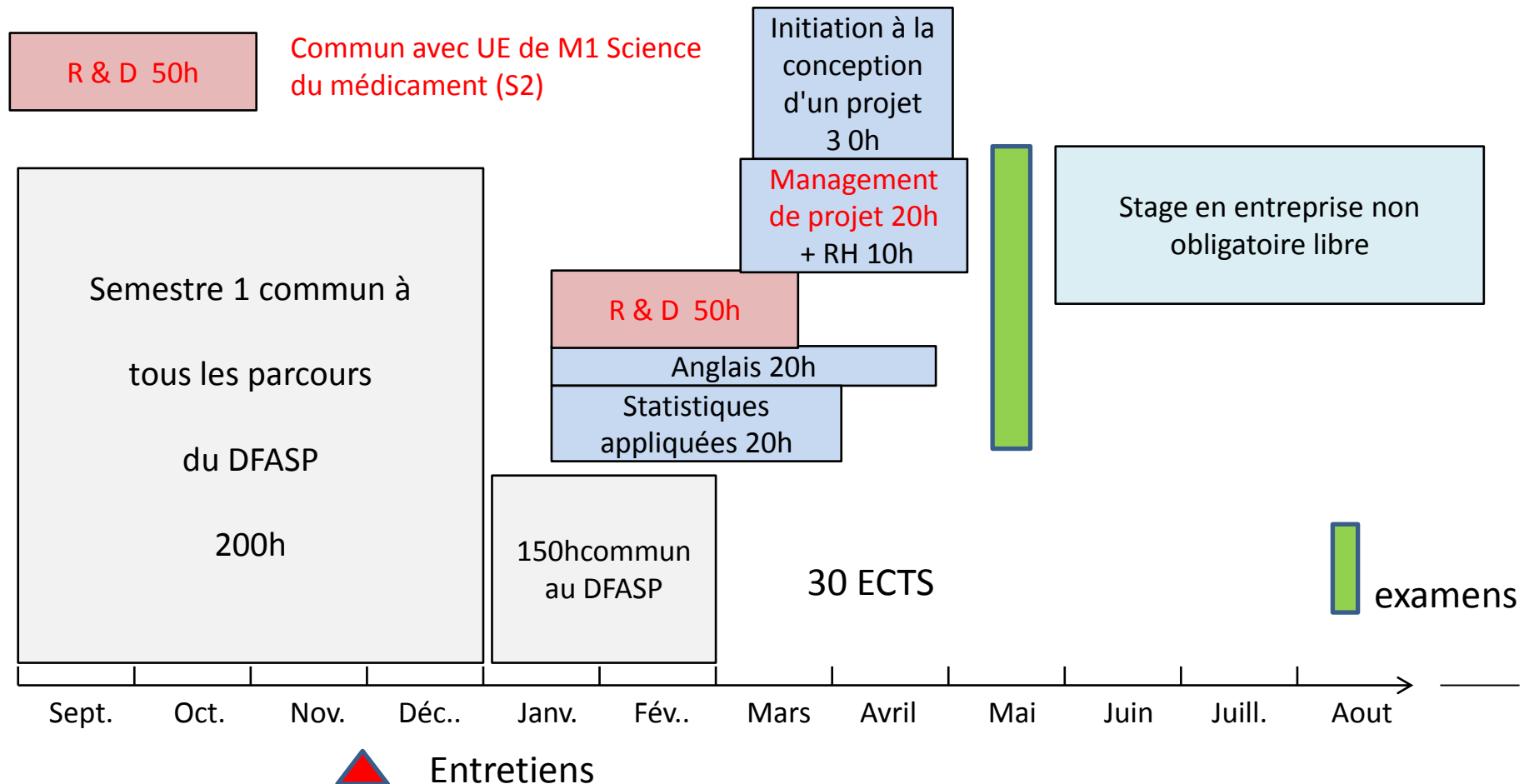
Organisation du Semestre 2 option Industrie

Une formation à l'entreprise

UEs de connaissance du médicament + outils industriels.

Une initiation à la conception d'un projet (30h) = Synthèse d'actif

Travail tutoré d'étudiants avec mise en situation qui comprend des aspects pratiques (TPs intégrés) et documentaire. Travail de groupe évalué sur la base de la conduite du projet de développement de médicaments dans un cadre réglementaire du dossier CTD



RECHERCHE & DEVELOPPEMENT ET ENREGISTREMENT DU MEDICAMENT / DEMARCHE QUALITE

Enseignant-chercheur responsable : Philippe LEGRAND

Intervenants : Anne-Dominique LAJOIX, Bernard BATAILLE, Anne-Dominique BLANCHIN, Catherine PERRIN, Jacqueline MILHAU, Sonia KHIER,, Yannick BARDIE, Audrey CASTET, Patrice RAVEL, Virginie ANDRIEU

5 ECTS

- **Module 1** **Stratégies et projets de recherche dans l'industrie pharmaceutique** **1 ECTS**
 - 1. Stratégies de recherche et leurs enjeux
 - 2. Phases du processus de recherche, en intégrant les exigences d'entrée et les objectifs du processus
- **Module 2** **Démarche qualité dans le développement** **1 ECTS**
 - Guidelines ICH
 - Bonnes pratiques: BPL, BPC, BPF
- **Module 3** **Développement pharmaceutique : développement galénique et analytique** **1 ECTS**
 - - Etapes du développement galénique et industriel (pré-formulation, formulation précoce, développement des formes pour essai clinique, scaling up, définition des étapes de qualification et validation) ICHQ8 : quality by design, design space, PAT, ...
 - - Etapes de la mise au point des techniques d'analyse des matières premières et des produits
 - - Contraintes physico-chimiques, réglementaires, commerciales liées au développement pharmaceutique **CM = 10h**
- **Module 3** **Développement non clinique** **1 ECTS**
 - Identifier les exigences réglementaires en Toxicologie, Pharmacologie et Pharmacocinétique dans le cadre du CT
- **Module 4** **Développement clinique** **1 ECTS**
 - Identifier les exigences réglementaires et juridiques correspondant à chaque étape, règles de gestion des flux d'unités thérapeutiques et règles liées aux circuits de distribution
 - Mise en œuvre des documents liés à des essais cliniques, Monitoring
 - Identifier les Plan statistique dans une étude clinique

Module1:

Stratégies et projets de recherche dans l'industrie pharmaceutique

1. STRATEGIES DE RECHERCHE ET LEURS ENJEUX

2. PHASES DU PROCESSUS DE RECHERCHE, EN INTÉGRANT LES EXIGENCES D'ENTRÉE ET LES OBJECTIFS DU PROCESSUS

1.1. R&D / découverte/invention/innovation:

1.1.1. Définitions

- Le processus de **recherche et développement** (R&D) reflète l'action systématique visant à aller chercher dans le corps de savoir interne ou extérieur à l'entreprise ce qui pourrait être **valorisé** et à faire passer les éléments retenus par un processus propre de **création de solutions** techniques à un problème préalablement posé.
- **Recherche fondamentale** = objectif la **connaissance** pour la connaissance
Recherche appliquée = objectif d'accroître le champ des **applications**
- **Découverte** = recherche originale ne visant pas nécessairement une application
- **Invention** = découverte appliquée protégée par un brevet
- **Innovation** = nouveauté à partir d'un produit existant

1.1.2. R&D: Réflexions / secteur stratégique

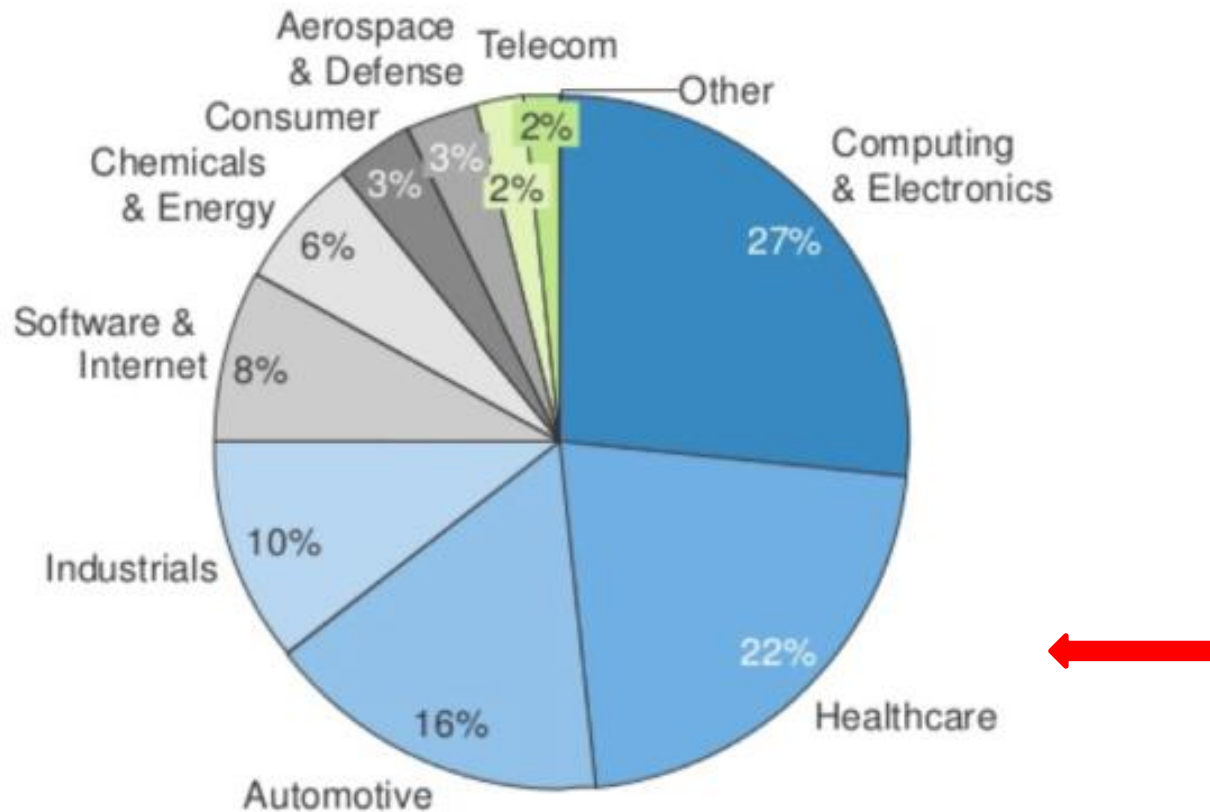
- Fonction R & D à l'origine de la **compétitivité** de l'entreprise.
- Innover : condition de survie / **concurrence**.
- **Engagement UE Lisbonne (2000) 3%PIB ⇒ Recherche**
- Stratégie =
 - Identification des technologies à maîtriser
 - Choix d'une voie d'accès aux technologies choisies
 - Intérêt par rapport aux facteurs : compétitivité / prix / qualité / délais / fiabilité
 - Maturité : émergente / stable / obsolète
 - valeur (ce qu'elle apporte à l'entreprise) / coût / délai

Pilotage de la R & D en interne ou externe ⇒ **vitesse de développement liée au produit**

1.1.3. Chiffres de la R&D – Indicateurs

Monde: Industrie Pharmaceutique/ autres secteurs industriels

2013 R&D Spending by Industry
\$638 Billions



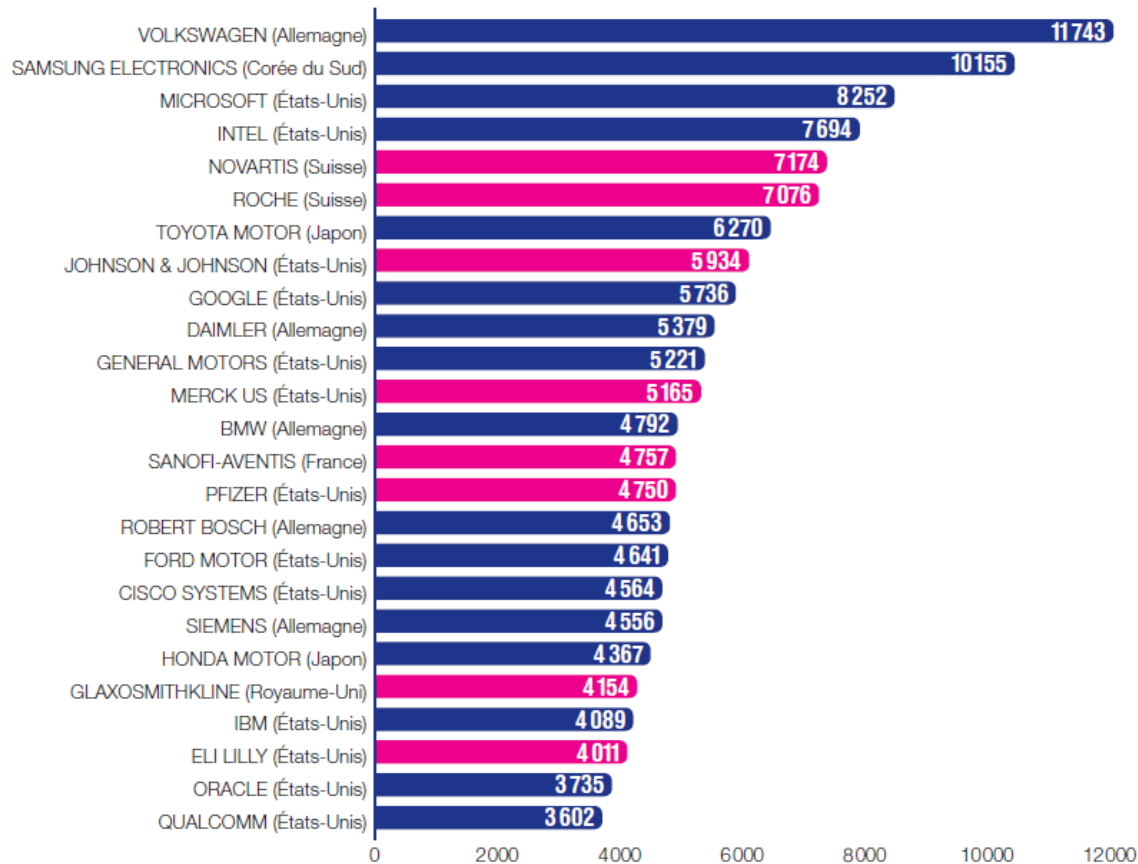
Chiffres de la R&D:

Monde: Classement des entreprises industrielles

41 Classement des 25 premiers groupes en termes d'investissements R&D en 2013

(en millions d'euros)

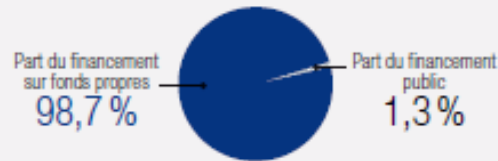
Source: the 2014 EU Industrial R&D Investment Scoreboard.



RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT du secteur pharmaceutique en France

Dépenses de recherche et développement

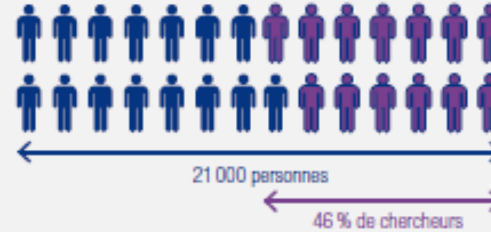
L'industrie pharmaceutique investit en R&D
4,6 Mds€ (en 2010)
▶ soit **10,2 %** du chiffre d'affaires
des entreprises du médicament.



COMPOSITION DE L'INVESTISSEMENT EN RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DES ENTREPRISES DU MEDICAMENT

Effectifs en recherche et développement

21 000 personnes sont employées
dans les activités de recherche en France
dont **46 %** de chercheurs.



Comparaison par secteur d'activité de l'effort de recherche

L'industrie du médicament est
l'un des secteurs économiques
dont l'effort de recherche
est le plus important.

COMPARAISON DU BUDGET R&D EN MILLIARDS D'EUROS EN 2010

5,357 Mds€



Industrie automobile

4,613 Mds€



Industrie pharmaceutique

3,952 Mds€



Construction aéronautique et spatiale

1,8476 Mds€



Industrie chimique

COMPARAISON DU BUDGET R&D EN % DU CHIFFRE D'AFFAIRES

13,8 %



Fab. instruments et app. de mesure, essai et pesigation, horlogerie

12,9 %



Composants, ordinateurs, équipements périphériques, cartes électroniques

10,3 %



Fab. d'équipements de communication

10,2 %



Industrie pharmaceutique

7,9 %



Construction aéronautique et spatiale

7,7 %



Édition, audiovisuel et diffusion

6,6 %



Activités informatiques et services d'information

5,4 %



Industrie automobile

4,1 %



Industrie chimique

2,2 %



Télécommunications

1,4 %



Fab. textiles, industries habillement, cuir et chaussure

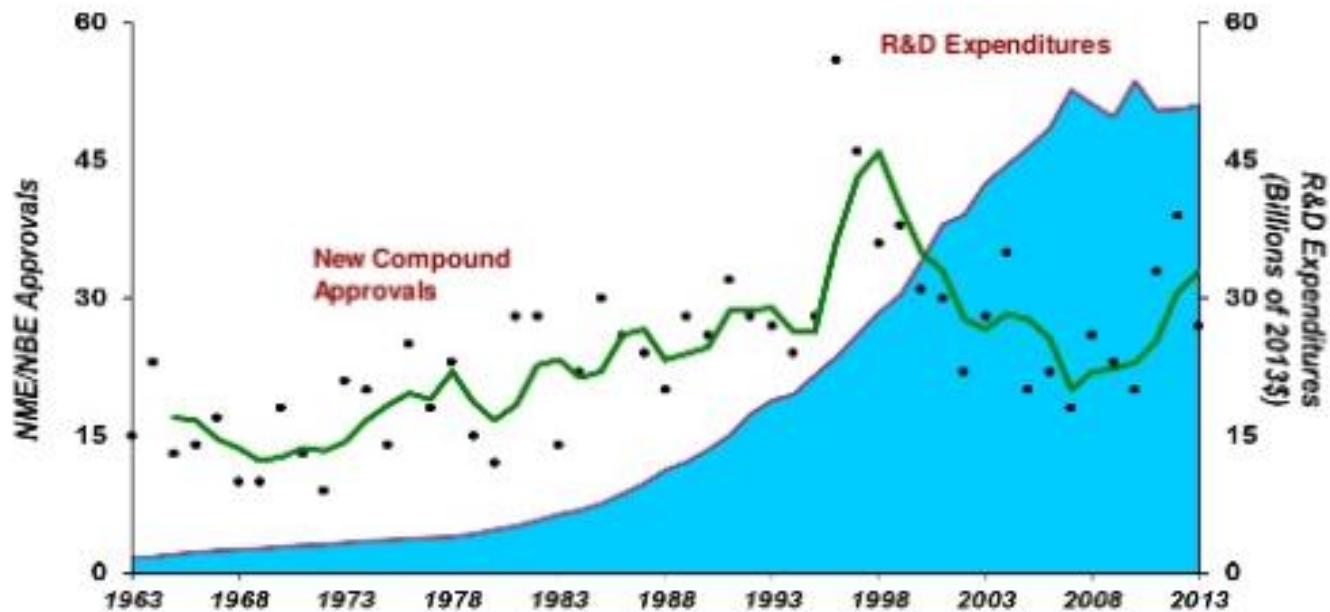
0,8 %



Fab. denrées alimentaires, boissons et plats à base de tabac

Coût de la recherche augmente...Pas le nombre de nouvelles molécules

New Drug and Biologics Approvals and R&D Spending



R&D expenditures are adjusted for inflation; curve is a 3-year moving average for NME/NBEs
Sources: Tufts CSDD; PhRMA, 2014 Industry Profile

Sanofi accuse sa R&D de ne pas sortir assez de nouvelles molécules

Le Monde.fr | 11.10.2012 à 12h23 • Mis à jour le 11.10.2012 à 13h32

Par Cédric Pietralunga

Abonnez-vous
à partir de 1 €

Réagir

Classer

Imprimer

Envoyer

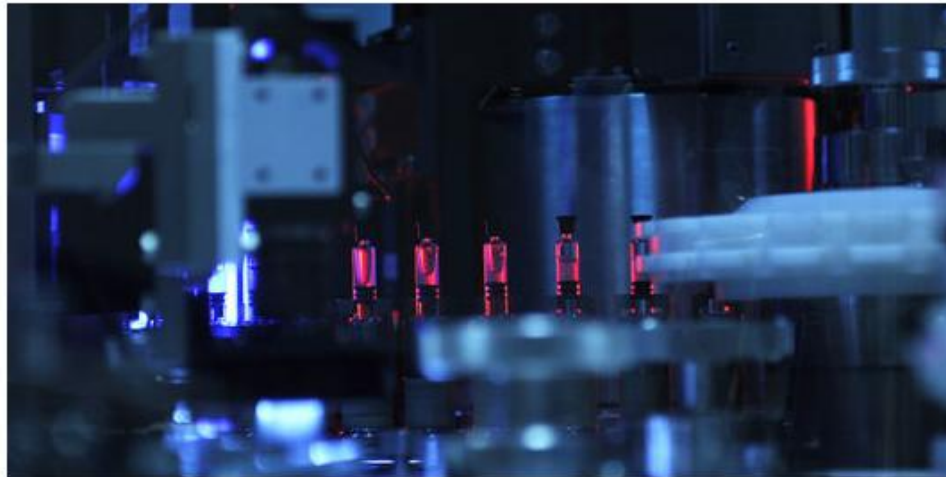
Partager



Recommander

Envoyer

38 personnes le recommandent. Sign Up pour voir ce que vos amis recommandent.



La recherche de Sanofi va mal, très mal. C'est ce que montre le "Projet de réorganisation et d'adaptation 2012-2015 de Sanofi-Aventis Recherche & Développement", rédigé par la direction du groupe pharmaceutique. Ce document "*strictement confidentiel*", de 240 pages, dont *Le Monde* s'est procuré une copie, a été adressé aux syndicats de l'entreprise.

Il visait à préparer les quatre comités centraux d'entreprise (CCE) et deux comités d'entreprise (CE) qui devaient se tenir, jeudi 11 octobre, et au cours desquels devaient être détaillées les 914 suppressions de postes planifiées par Sanofi en France à l'horizon 2015. "*Dans le contexte de plus en plus tendu (...), et face à la concurrence accrue du marché, la réorganisation de plusieurs entités juridiques présentes en France constitue une nécessité impérieuse afin de sauvegarder la compétitivité du groupe*", est-il ainsi écrit.

Parmi les arguments évoqués, le numéro cinq mondial de la pharmacie déplore la concurrence des médicaments génériques, qui lui aurait fait perdre "4,4 milliards d'euros de chiffre d'affaires entre 2009 et 2011". Et ce n'est pas fini : "La perte d'exclusivité de Plavix et d'Avapro aux Etats-Unis devrait réduire le résultat net des activités d'environ 1,4 milliard d'euros en 2012", est-il indiqué.

De même, Sanofi pointe "le renforcement des mesures de réduction des dépenses de santé [qui] affecte l'industrie pharmaceutique". La généralisation du recours aux génériques, la multiplication des déremboursements et le gel des prix d'un certain nombre de médicaments par les pouvoirs publics ont eu un "impact financier négatif (...) très significatif puisqu'il est estimé à 470 millions d'euros en Europe, et 300 millions de dollars (232 millions d'euros) pour les Etats-Unis."

Plus grave, Sanofi estime que "la productivité de [sa] R&D est insuffisante pour assurer la compétitivité du groupe". Un nombre de nouvelles molécules entrant en développement insuffisant, un temps de développement "environ 20%" supérieur à la moyenne de l'industrie, une organisation de la recherche trop compliquée... C'est à un véritable réquisitoire de ses équipes de recherche que se livre la direction du groupe pharmaceutique.

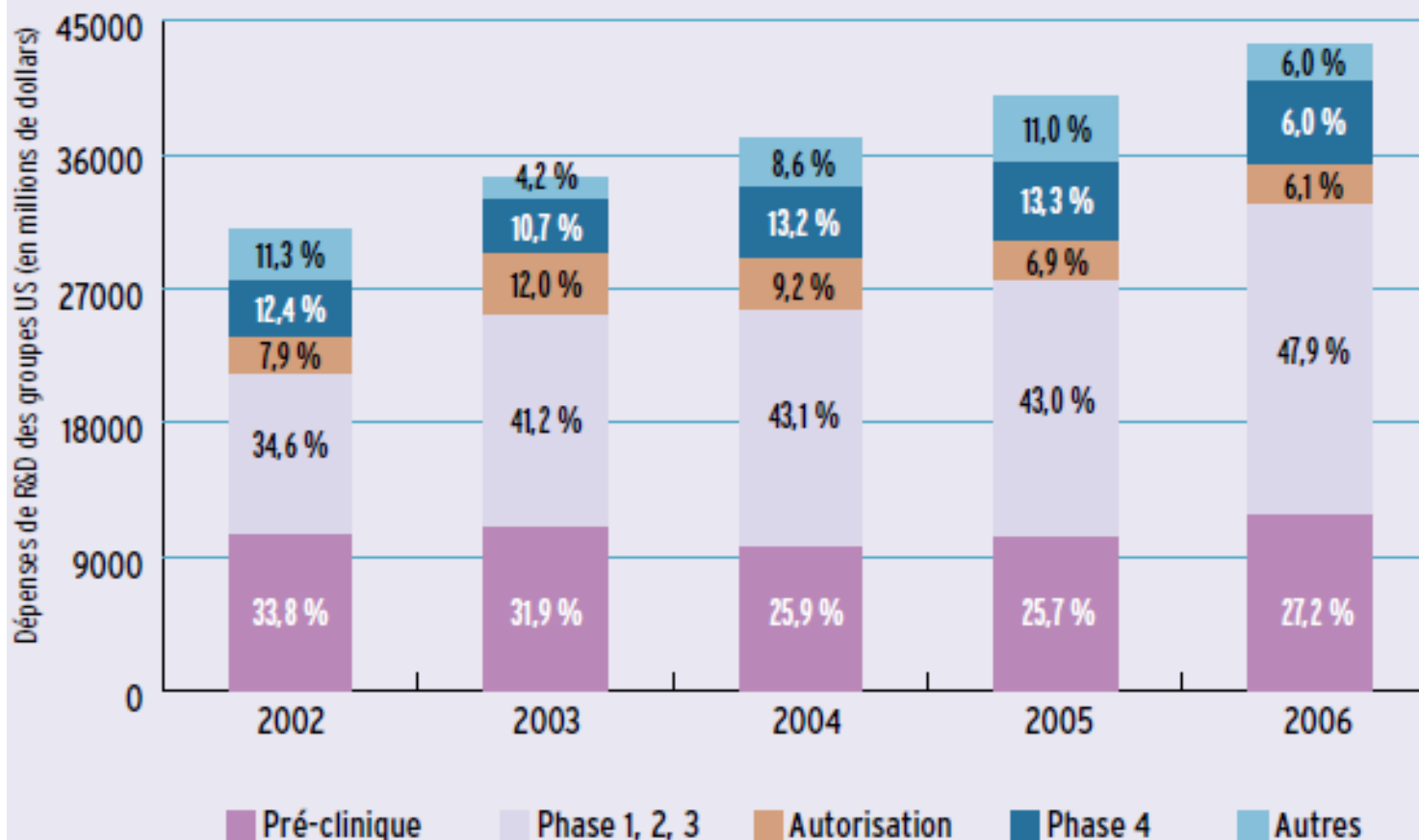
"POTENTIEL COMMERCIAL INFÉRIEUR AUX INVESTISSEMENTS"

La direction souligne, notamment, que la dépense par nouveau médicament, sur la période 1997-2011, a été de 7,9 milliards de dollars pour le groupe, quand elle a été de 5,8 milliards en moyenne pour les douze plus grands groupes mondiaux du secteur sur la même période.

"Cette situation n'est pas tenable pour le groupe par rapport à ses concurrents, mais aussi dans l'absolu, puisque le potentiel commercial des nouveaux médicaments est inférieur aux investissements qu'ils requièrent", est-il également expliqué. Le groupe assure que chaque nouvelle molécule entrant en développement sur la période 2008-2011 a coûté 105 millions d'euros contre 35 millions d'euros en moyenne chez les concurrents.

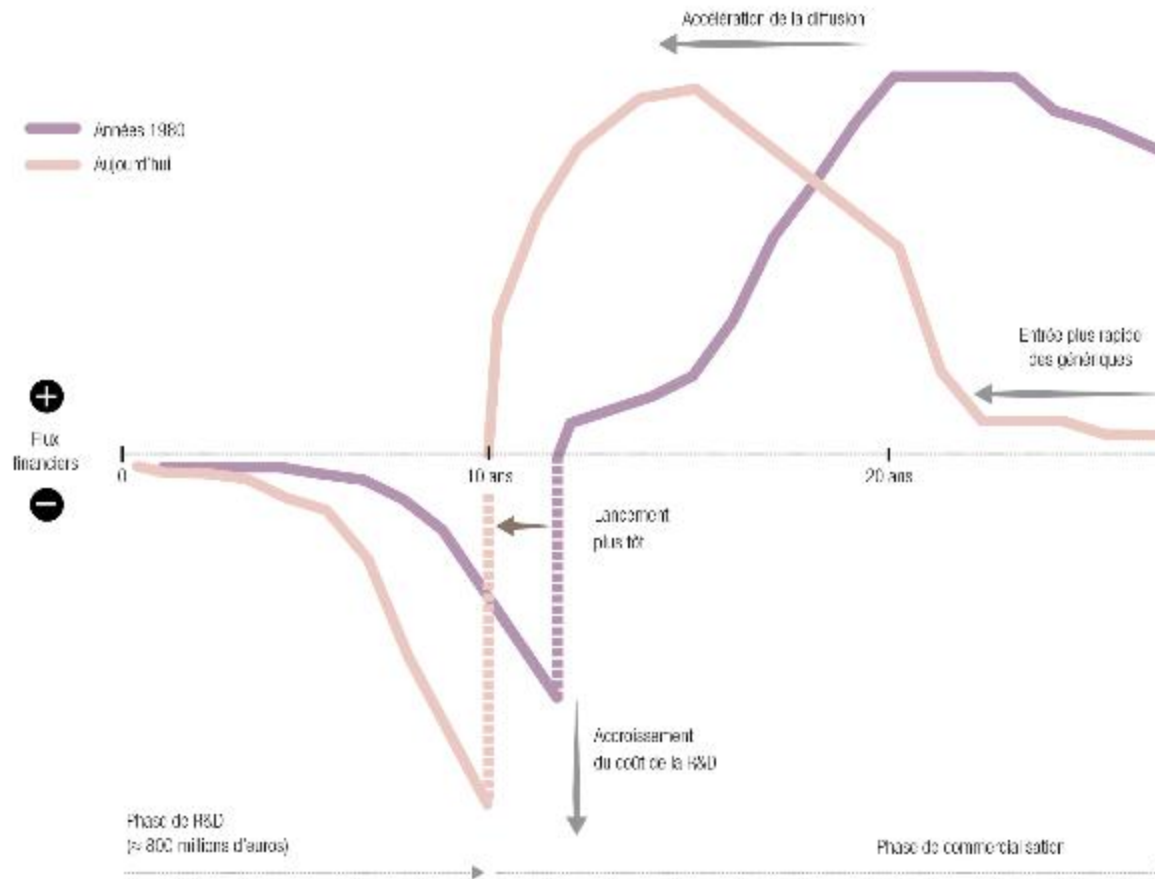
De quoi radicaliser un peu plus les syndicats du groupe, qui estiment ces documents "très insuffisants" et ne justifiant pas, selon eux, la "potion amère" que veut leur faire avaler Chris Viehbacher, le PDG de Sanofi. Les syndicats doivent rencontrer le ministre du redressement productif, Arnaud Montebourg, à Bercy vendredi 12 octobre.

Décomposition des dépenses de R&D des groupes américains



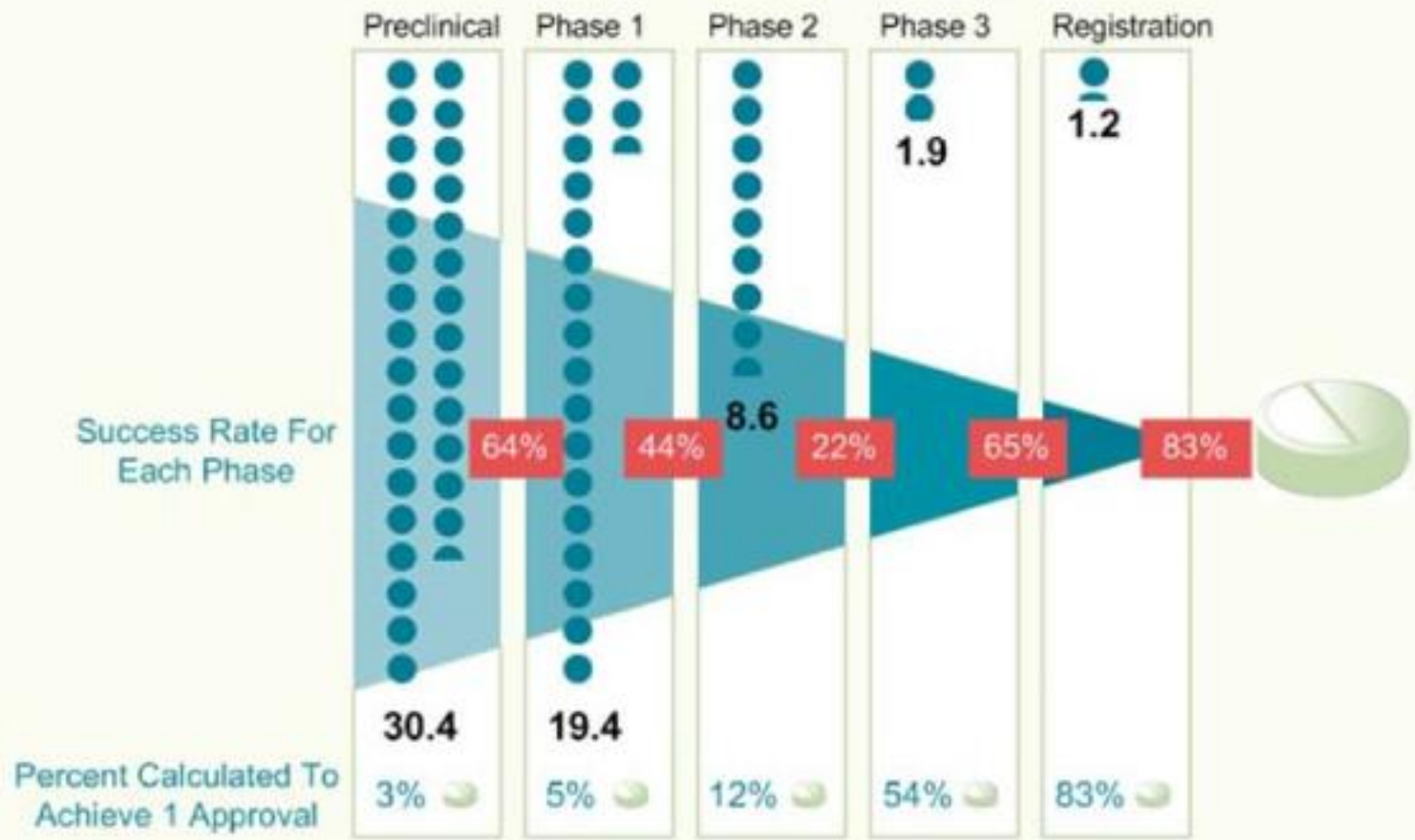
Source : rapports PhRMA

CYCLE DE VIE MEDICAMENT

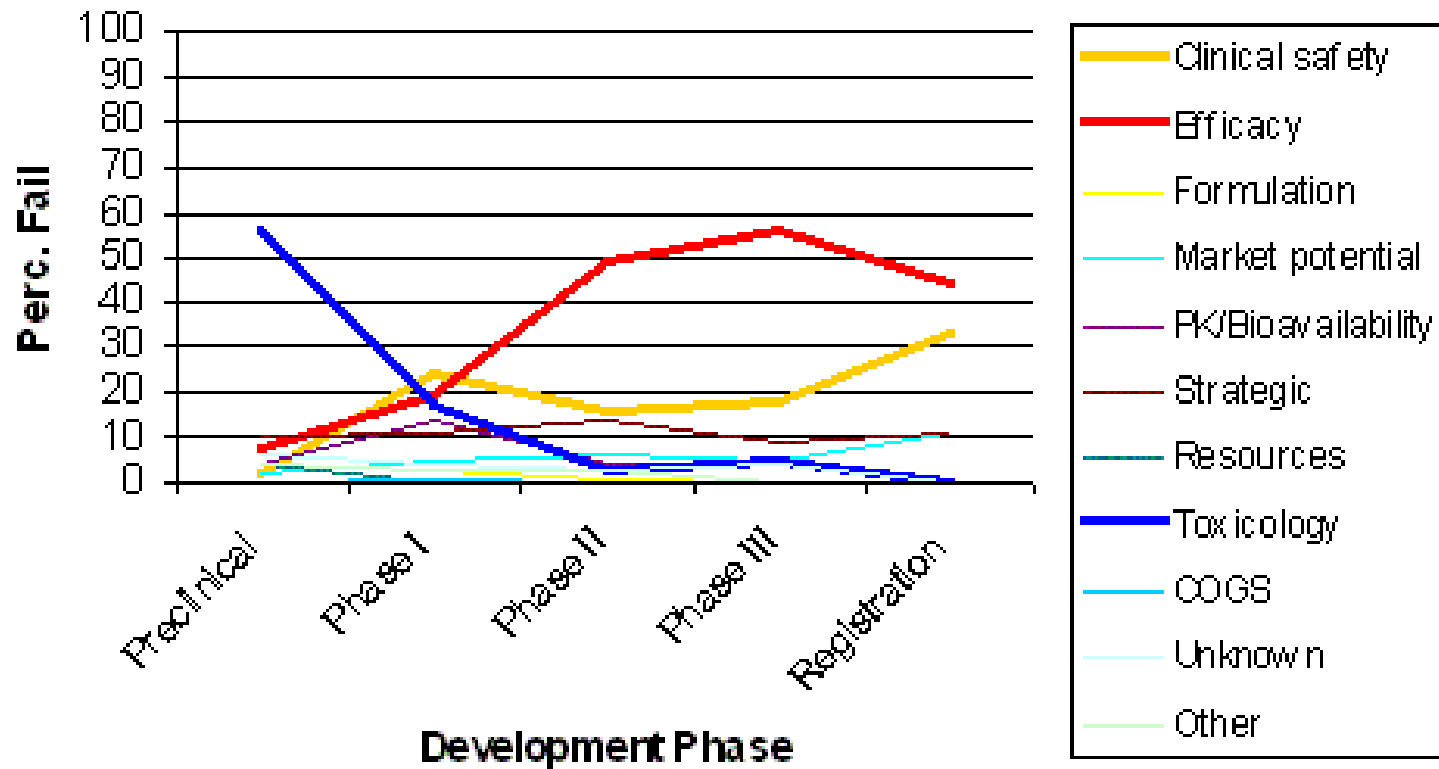


1.1.4. Particularités de la R&D pharmaceutique: secteur à risque industriel

NME Success Rates By Phase And Overall
2007-2011 Industry Portrait, Pure



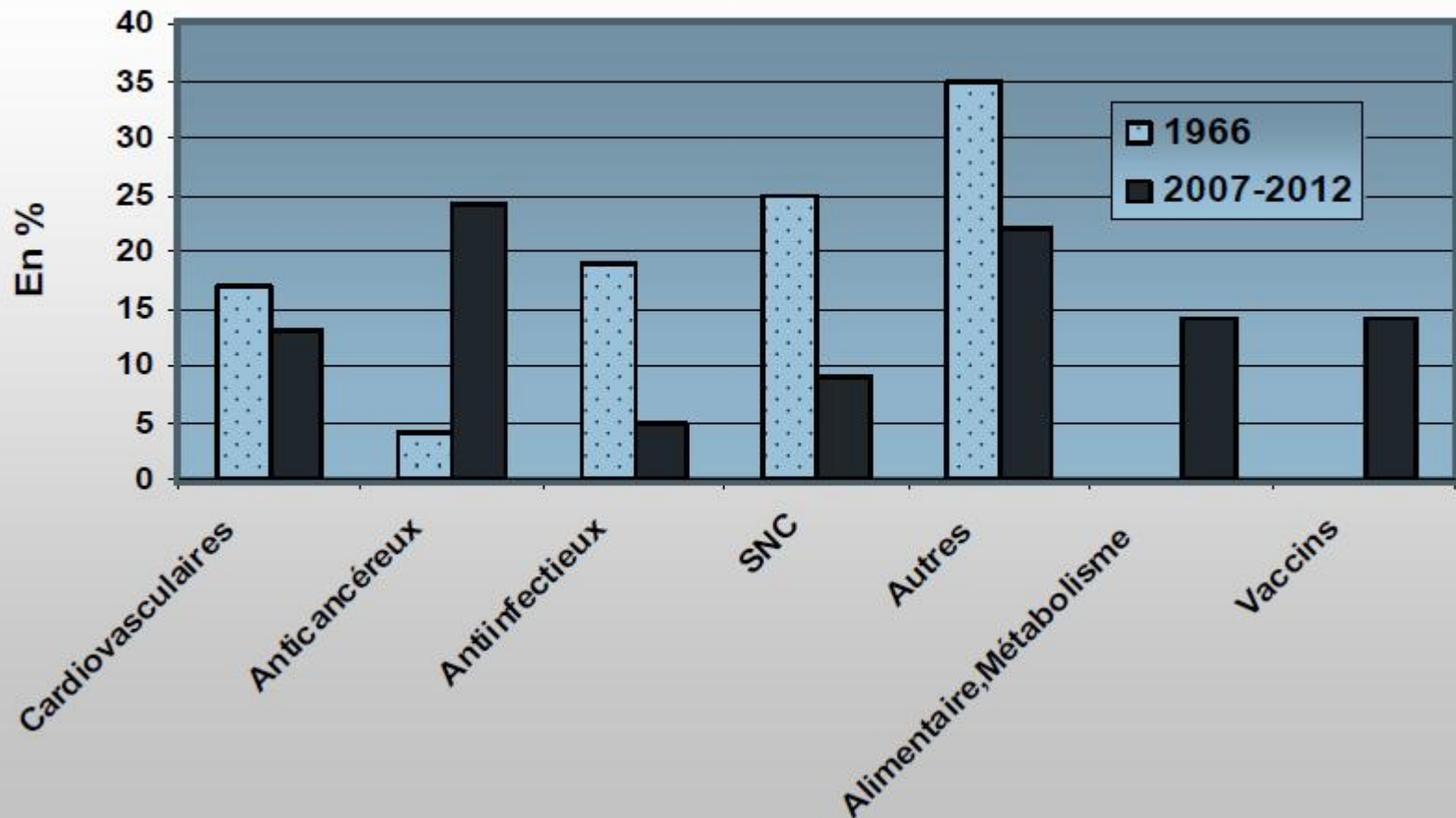
Raisons expliquant les arrêts de développement



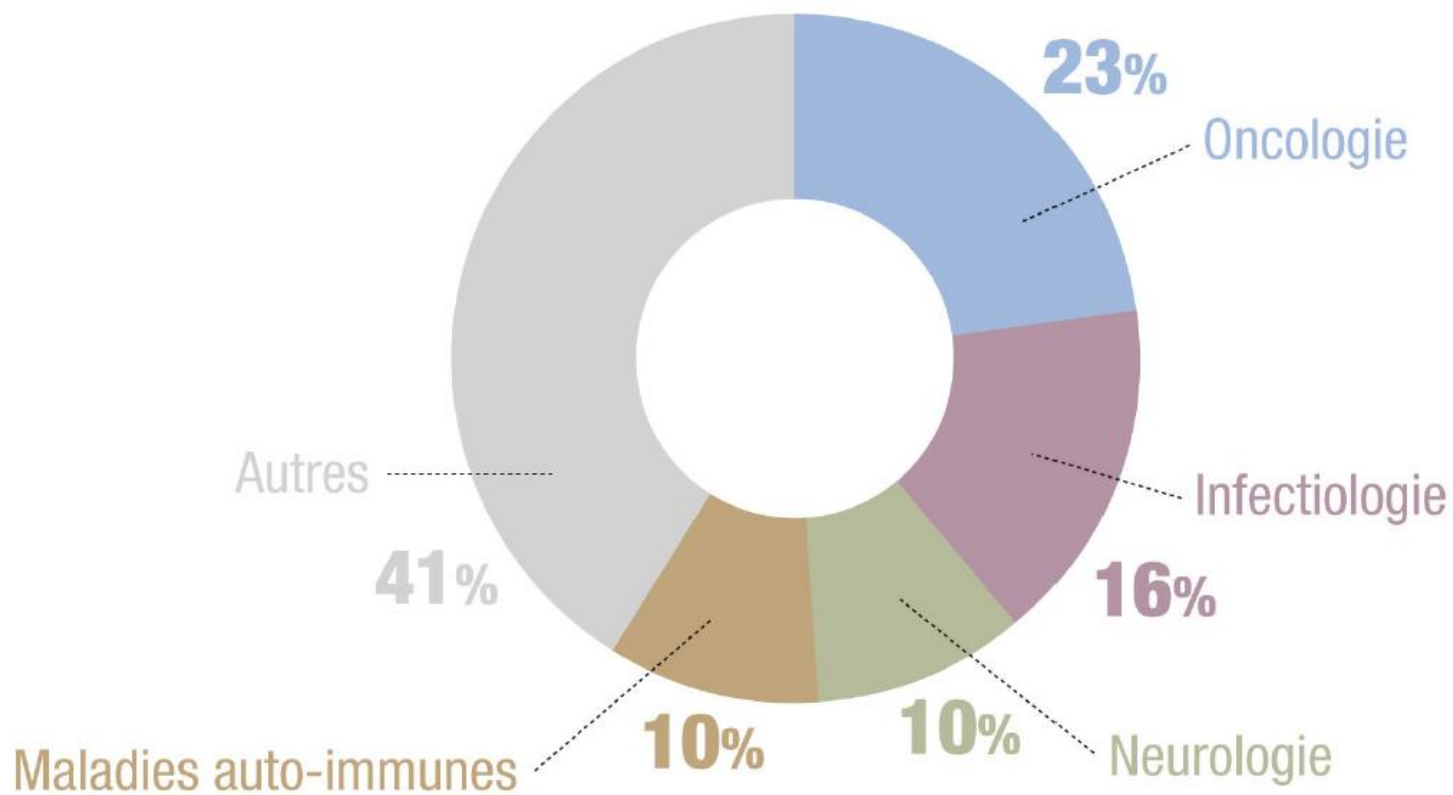
- Tox en préclinique
- Efficacité et sécurité en clinique

Evolution des objectifs thérapeutiques des laboratoires

REPARTITION DES AIRES THERAPEUTIQUES
DANS LE PIPELINE



RÉPARTITION DES PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT PAR AIRE THÉRAPEUTIQUE



1.2. Stratégies de développement des entreprises pharmaceutiques



CONTEXTE TRES COMPETITIF

=

**SATURATION DES MARCHES DE LA « TRIADE »
PERTES DE BREVETS (121 milliards de \$ 2011-2015)**

DEMANDE DE PLUS DE SECURITE

FORTE PRESSION DES AUTORITES DE SANTE POUR ↘ PRIX

**MODIFICATION DE L'ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE
(EMEA, ICH)**

1.2.1. Stratégies globales des entreprises:

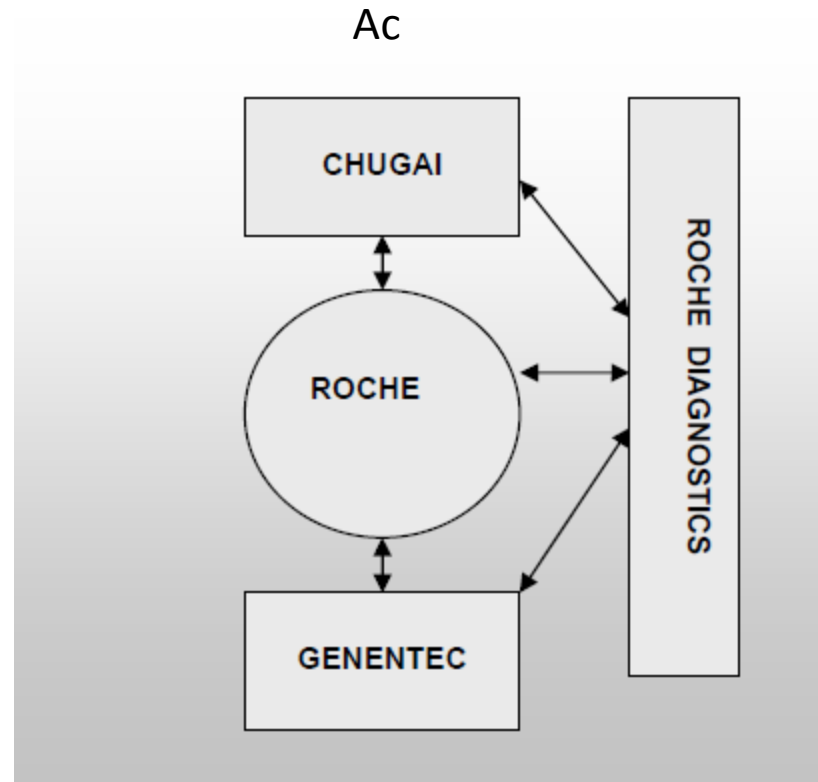
1.2.1.1. Diversification des Produits

but = équilibrer les risques et réussir une bonne gestion de portefeuille

- Diversification des types de médicaments et PDS :
 - Médicaments à forts volumes + prix bas (ex: vaccins)(Roche, Sanofi, GSK, Pfizer via Wyeth, Merck, Novartis via Chiron)
 - Médicaments orphelins (Roche....)
 - Génériques (Novartis, Sanofi, ...)
 - OTC (Johnson & Johnson, PF santé familiale)

 - Matériel médical (Johnson & Johnson) + Diagnostiques (Roche, Bayer, Abbott)
- Ex de diversification réussie = **Novartis**
 - Biotechnologie (Rachat Chiron)
 - Génériques (Sandoz)
 - Hygiène oculaire, lentilles (Cibavision)
 - Vétérinaire (Novartis santé animale)
 - Diététique et nutrition
 - Vaccin

Diversification réussie



Corange

BEAUFOR (1)

- 1929 lancement du Romarène par Henri BEAUFOR pharmacien qui a ouvert son officine à Beauvais après la 1^{ère} guerre.
- 1954 l'entreprise qui s'est installé dans le centre de Dreux et commercialise le Citrate de Bétaïne Beaufor qui va jouer un rôle important dans le destin du laboratoire. Son lancement coïncide avec l'arrivée dans l'entreprise des deux fils de Henri Beaufor : Gérard, non pharmacien, et Albert, médecin et pharmacien.
- 1963 Actapulgite
- 1966 Beaufor lance l'Ascorbate de lysine et Intetrix
- 1977 Smecta lancé
- 1980 Bédélix.

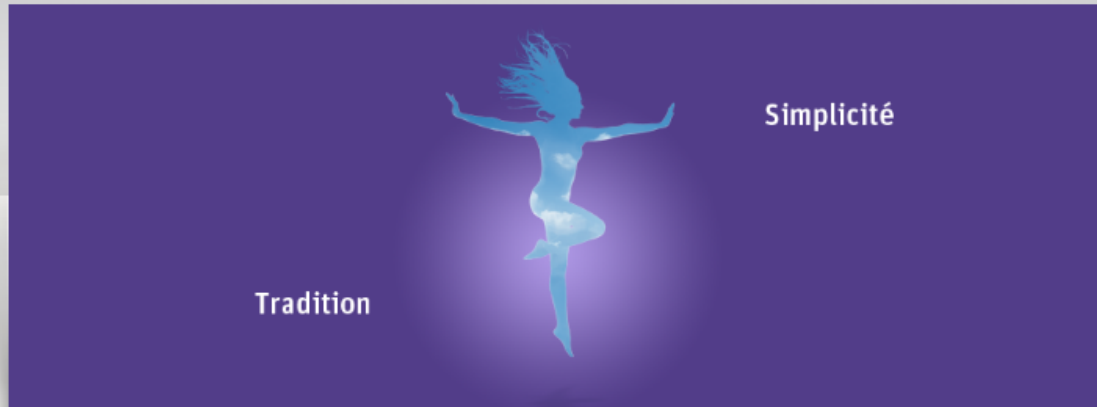
BEAUFOR = Laboratoire de niche

BEAUFOUR (2)

- 1975 sortie du TANAKAN et création de IPSEN, une filiale à part entière, consacrée au **Ginkko biloba**. C'est ce même arbre qui sera aussi à l'origine du GINKOR (1972) puis du GINKOR PROCTO (1987).
- Au cours des années 1980, des liens sont noués avec **Debiopharm** qui aboutissent à la commercialisation en Oncologie de Décapeptyl^R lancé en 1986. L'expansion internationale du groupe se développe et Beaufour lance dans les années 1990 un second **peptide** à libération prolongée, la Somatuline^R, en Endocrinologie (Mars 1995) et le Forlax^R (1996).
- 2003, le groupe prend le nom d'IPSEN, est introduit en bourse et annonce un accord avec la société de **biotechnologie** britannique SPIROGEN (dont il acquière 20% du capital).

IPSEN-BEAUFOUR et maintenant IPSEN= Laboratoire qui s'est diversifié

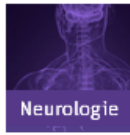
PA= argiles, extrait de plantes, peptides, produits issus des biotech



Teva France > Nos médicaments

Les médicaments d'origine

L'offre de Teva en médicaments d'origine se structure autour de 3 domaines thérapeutiques : la neurologie, la pneumologie et l'oncologie. S'y ajoutent des traitements innovants dans la douleur, l'hépatogastro-entérologie et la santé de la femme issus des gammes de produits de Cephalon et de Théramex.



Neurologie

Nos médicaments en neurologie améliorent le quotidien des malades souffrant de Sclérose en Plaques et de la maladie de Parkinson.



Respiratoire

L'activité Respiratoire de Teva en France est spécialisée dans l'asthme, avec des systèmes d'inhalation performants, qui améliorent le Bon Usage du Médicament.



Oncologie

Teva aspire à rendre accessibles des traitements biotechnologiques notamment avec des médicaments biosimilaires chez les malades atteints de cancers.



Santé de la femme

Teva est engagé pour améliorer la santé des femmes et les accompagne dans chaque étape clé de leur vie en leur proposant des solutions thérapeutiques pensées pour elles.

Liste des principes actifs des médicaments dont Teva Santé est le responsable de la mise sur le marché

Les médicaments génériques

L'offre de Teva en médicaments génériques se compose de 552 références et se développera en 2012 de 250 nouveautés. Teva tend vers un même objectif : fabriquer des produits de qualité et les mettre à la disposition du plus grand nombre de patients possible au prix le plus juste.

Questions-réponses : Médicaments génériques

Pourquoi Teva est-il le leader mondial du médicament générique ?

Depuis sa création il y a plus d'un siècle, Teva Pharmaceutical Industries Ltd. tend vers un même objectif : fabriquer des produits de qualité et les mettre à la disposition du plus grand nombre de personnes et de patients possible à travers le monde, au prix le plus juste. L'envergure de nos opérations, notre savoir-faire exceptionnel et notre compréhension du secteur pharmaceutique nous ont permis de devenir le leader mondial du médicament générique. Teva s'efforce d'être le premier à proposer la version générique d'un médicament innovant, à mettre sur le marché les dosages les plus adaptés, à satisfaire à des normes de qualité toujours plus strictes et à offrir les prix les plus justes.

1/8

TEVA
=
**laboratoire génériqueur
qui se diversifie**

1.2.2. Stratégies globales des entreprises

1.2.1.2. Développements spécifiques

- **DEVELOPPEMENT DE NICHES D'ACTIVITE**
- Pierre Fabre = phytofilière
- GUERBET = produits de contraste
- Chauvin puis BAUSCH & LOMB= produits en ophtalmologie

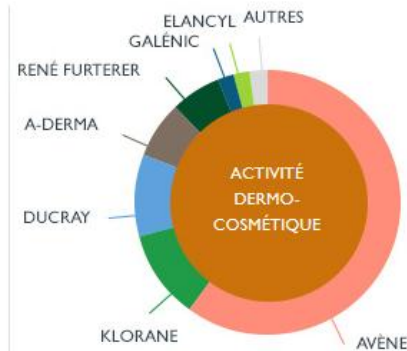
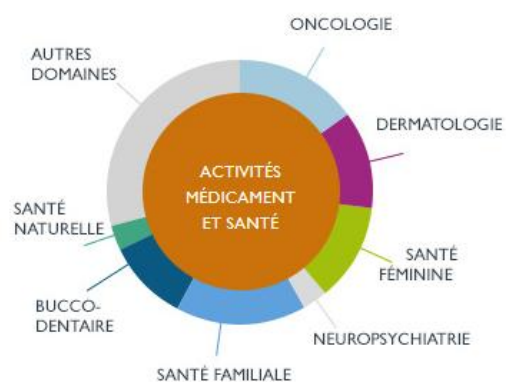
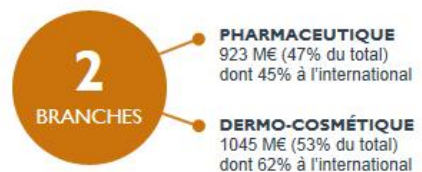
PIERRE FABRE



Pierre Fabre

CHIFFRE D'AFFAIRES GLOBAL EN 2012 : 1978M€

+3.1% par rapport à 2011 ; +48% depuis 2002



DÉPENSES R&D

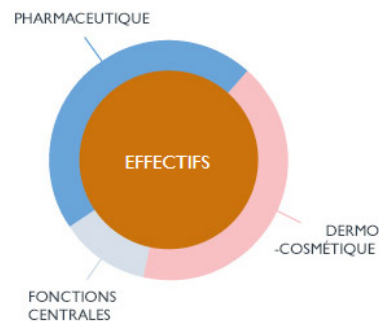
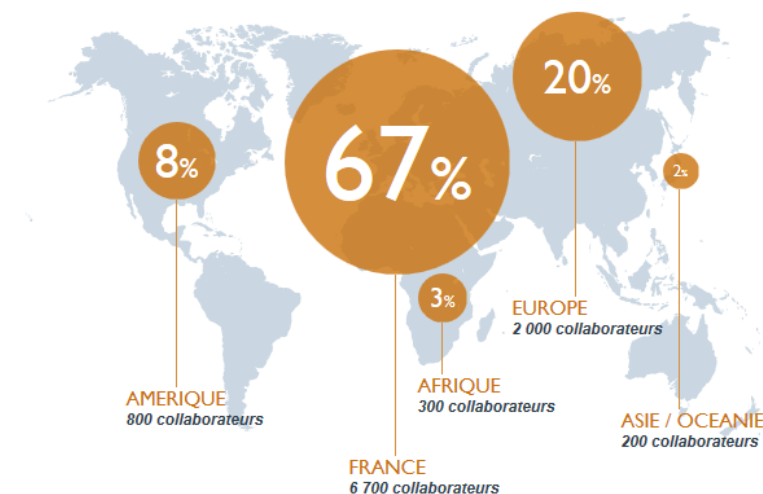
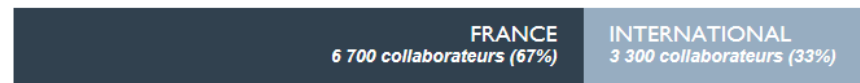
210M€ (CHIFFRE 2012)



INVESTISSEMENTS

72M€ (CHIFFRE 2012)

10 000 COLLABORATEURS DANS LE MONDE



PHARMACEUTIQUE
5100 collaborateurs

DERMO-COSMÉTIQUE
4200 collaborateurs

FONCTIONS CENTRALES
700 collaborateurs

Laboratoires Pierre FABRE: historique

- 1951** : achat de la pharmacie Pierre Fabre, place Jean Jaurès à Castres (Tarn)
- 1959** : lancement de Cyclo 3, veinotonique issu du petit houx (*Ruscus aculeatus*)
- 1962** : assemblée générale constitutive des Laboratoires Pierre Fabre
- 1965** : début de l'activité dermo-cosmétique
- 1968** : inauguration du 1er centre de Recherche
- 1970** : ouverture de la 1ère filiale en Espagne
- 1974** : rachat de la station thermale d'Avène-les-Bains (Hérault)
- 1989** : lancement de l'anti-cancéreux Navelbine
- 1990** : lancement de la marque Eau Thermale Avène
- 1999** : création de la Fondation Pierre Fabre reconnue d'utilité publique
- 2005** : ouverture du capital de l'entreprise aux salariés
- 2010** : ouverture du centre de R&D sur le campus de l'Oncopole à Langlade (Toulouse)
- 2012** : construction d'une Unité de Biotechnologie des Anticorps (production de lots cliniques) au Centre de Recherche de Saint-Julien-en-Genevois
- 2012** : extension de l'usine de Soual et démarrage de l'unité de production de cosmétique stérile
- 2012** : 1ère entreprise française de plus de 10 000 salariés reconnue AFAQ 26 000, au niveau confirmé pour sa contribution au développement durable
- 2013** : La Fondation Pierre Fabre devient l'actionnaire de référence du Groupe avec 86% des parts

Pierre Fabre = laboratoire familial, à forte implantation régionale à activités diversifiées mais centré sur la phytofilère

Laboratoire GUERBET

Dynastie:

Père fondateur = Marcel (1901)

puis André et Michel Guerbet (1964)

Localisation Nord de Paris:

Saint Ouen puis Aulnay sous bois

Guerbet annonce l'acquisition définitive de l'activité « produits de contraste et systèmes d'injection » de Mallinckrodt (CMDS) 01.12.2015 09:36

GUERBET =

LABORATOIRE à l'origine familiale DE NICHE

Produits en imagerie médicale

puis solutions d'imagerie avec services associés

- [1]** Imagerie médicale : une gamme complète
Notre gamme comprend des produits de contraste pour l'imagerie Rayons X, pour l'IRM et pour la radiologie interventionnelle, ainsi qu'une gamme de solutions d'imagerie et services.

- [2]** En 2014, 18 millions de doses ont servi au diagnostic des patients
Plus de 60 000 professionnels de santé utilisent nos produits de contraste pour le diagnostic et le suivi de l'efficacité des traitements de leurs patients.

- [3]** Plus de 32M d'euros du chiffre d'affaires investis en R&D et plus de 200 collaborateurs
Progresser dans le développement de solutions innovantes, le diagnostic des grandes pathologies (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies du système nerveux central) et la radiologie interventionnelle, tout en conciliant efficacité et maîtrise des dépenses de santé, constitue l'essentiel de la mission de Guerbet.

- [4]** Engagé dans plus de 100 partenariats R&D
Pour progresser dans le domaine de l'imagerie médicale, Guerbet travaille en réseau avec une centaine de partenaires scientifiques dans le monde, publics et privés, dans toutes les disciplines.

- [5]** Lipiodol®, pionnier des produits de contraste.
Découvert en 1901, Lipiodol® est devenu en 1921 le premier produit de contraste iodé utilisé en radiologie. Il sert aujourd'hui à la fois à l'imagerie diagnostique et interventionnelle.

- [6]** 2500 collaborateurs, une présence mondiale
A travers nos filiales et notre réseau de distributeurs, nous offrons notre gamme de produits et services à nos clients dans plus de 80 pays.

- [7]** 409 M€ de chiffre d'affaires en 2014
Les ventes en Europe (+6,3%) et sur les Autres Marchés (+2,3%) ont été particulièrement portées par le segment IRM (+10,1%) et notamment par Dotarem® aux USA.

- [8]** 9 sites de production spécialisés
Guerbet s'est doté des capacités de production nécessaires pour son activité industrielle. Nous disposons de 3 sites pour la fabrication des principes actifs des produits de contraste, de 4 sites pour la mise en solution de nos produits, et de 2 sites dédiés aux solutions d'imagerie (injecteurs, consommables) et services.

- [9]** Dotarem® leader en Europe
Utilisé depuis 28 ans en pratique clinique, plus de 50 millions* de doses de Dotarem® ont été administrées dans le monde.


Chauvin puis Laboratoires Bausch & Lomb puis Valéant



Chauvin

- Chirurgie oculaire
 - Appareils chirurgicaux
 - implants
- Dispositifs médicaux oculaire
 - Lentilles
 - Solutions d'entretien
- Pharmacie / ophtalmologie
 - Médicaments de prescriptions
 - OTC

Bausch & Lomb

Bausch & Lomb = LABORATOIRE DE NICHE

2013 rachat par **Valeant**

⇒ **Laboratoire de médicaments OTC diversifié**

1.2.2. Stratégies **INTERNES** des Big Pharma en R&D ⇒ réduction des couts

- **Fermetures de sites de R&D** (Pfizer: Fresnes, Amboise...Sanofi: Evry, Bagneux, Rueil-Malmaison, Labège...)
- **Reorganisation des sites et des activités**
 - GSK recherche réorganisé en Discovery performance Units (DPU diabète en Essonne)
 - Accélération des partenariats multiples publics et privés (Echanges de technologies)

Sanofi-Aventis Vitry sur Seine (usine de PA transformée en usine pour produire des PAs issus des biotech)
- **Réorganisation des liens entre les différentes activités du développement du médicament**
 - Meilleure imbrication entre les différents acteurs du développement
 - Synthèse – cristallisation et Pharmacie galénique
 - Synthèse – pharmaco-tox
 - Reduire les goulets d'étranglement du développement

⇒ **DIMINUTION DES TEMPS DE DEVELOPPEMENT DES NOUVEAUX PRODUITS**
- **PREVISION AU PLUS TOT DES PARAMETRES LIMITANTS DU DEVELOPPEMENT DE CERTAINS PA**
 - Moyens: Etudes de solubilité et de dissolution
 - Développement de modèles prédictifs biopharmaceutiques

Modèles cellulaires Caco-2 pour évaluer précocement la capacité d'absorption du PA.

⇒ **DIMINUTION DES TEMPS DE DEVELOPPEMENT DES NOUVEAUX PRODUITS**

Réorganisations des sites de R&D

Pfizer N°1 mondial
R&D pharma 2007 :
5 Mds d'euros

GSK N°2 mondial
R&D pharma 2007 :
4,3 Mds d'euros

Roche N°5 mondial
R&D pharma 2007 :
4,6 Mds d'euros

Merck & Co N°8 mondial
R&D pharma 2007 :
3,3 Mds d'euros

Organisation de la R&D

Réduction du nombre de centres de R&D de 11 à 4. Aux USA : 1 site de R&D à Groton, 1 site de recherche à Saint-Louis, 1 site de développement à La Jolla (une partie transformée en incubateur biotech en 2007). Au R-U : 1 site de développement.

Par ailleurs: 1 site clinique en Inde et 1 autre en Chine (ouvert en 2005). Investissements prévus en Corée du Sud pour les essais cliniques.

Réorganisation de la R&D en 2000 : des unités de plus en plus petites, fonctionnant comme des start-up.

8 CEDD (*Centers of excellence for drug discovery*), autonomes, en concurrence sur les budgets et dédiés chacun à une maladie: 3 au RU, 1 en Italie, 3 aux USA, 1 à Singapour.

Création récente d'un nouveau centre de R&D à Shanghai, dédié à la neuro-dégénérescence.

Réorganisation de la R&D en 2007 autour de 5 DBA (*Disease biology Area*), situées en Suisse (SNC et métabolisme) et aux USA (maladies inflammatoires, virologie et oncologie), allant de la recherche à la commercialisation.

Centres cliniques répartis à travers le monde. Ouverture d'un centre en Chine en 2004. Inde à l'étude.

Recherche effectuée à Boston.

12 sites de développement, souvent sés par domaine thérapeutique, et situés en Etats-Unis (5 sites), au Canada (1 site), en Europe (5 sites) et au Japon (1).

Principaux axes de recherche

Principaux axes : cardiovasculaire, métabolisme, système nerveux central, inflammation, respiratoire, maladies infectieuses, oncologie, urologie, ophtalmologie.

Les projets de biotechnologie sont passés de 1 à 35 entre 1996 et 2006, grâce à des acquisitions et alliances...

Principaux axes : cardiovasculaire, métabolisme, oncologie, neurologie, maladies infectieuses, antiviraux, inflammation, urologie, respiratoire, vaccins.

Volonté récemment affichée de travailler en amont sur les produits du pipeline avec les autorités de régulation.

Principaux axes : oncologie, système nerveux central, cardiovasculaire, métabolisme, virologie, inflammation et maladies auto-immunes.

Modèle axé sur la recherche translationnelle (allers-retours entre recherche fondamentale et recherche clinique) et l'intégration du diagnostic.

9 axes prioritaires : Alzheimer, Athérose, cardiovasculaire, diabète, obésité, oncologie, sommeil, vaccins.

A côté, investissements ciblés : inférogénèse, asthme, bronchite chronique chronique, neurodégénérescence, ophtalmologie, ostéoporose, schizophrénie.

1.2.3. STRATEGIES EXTERNES des entreprises en R&D

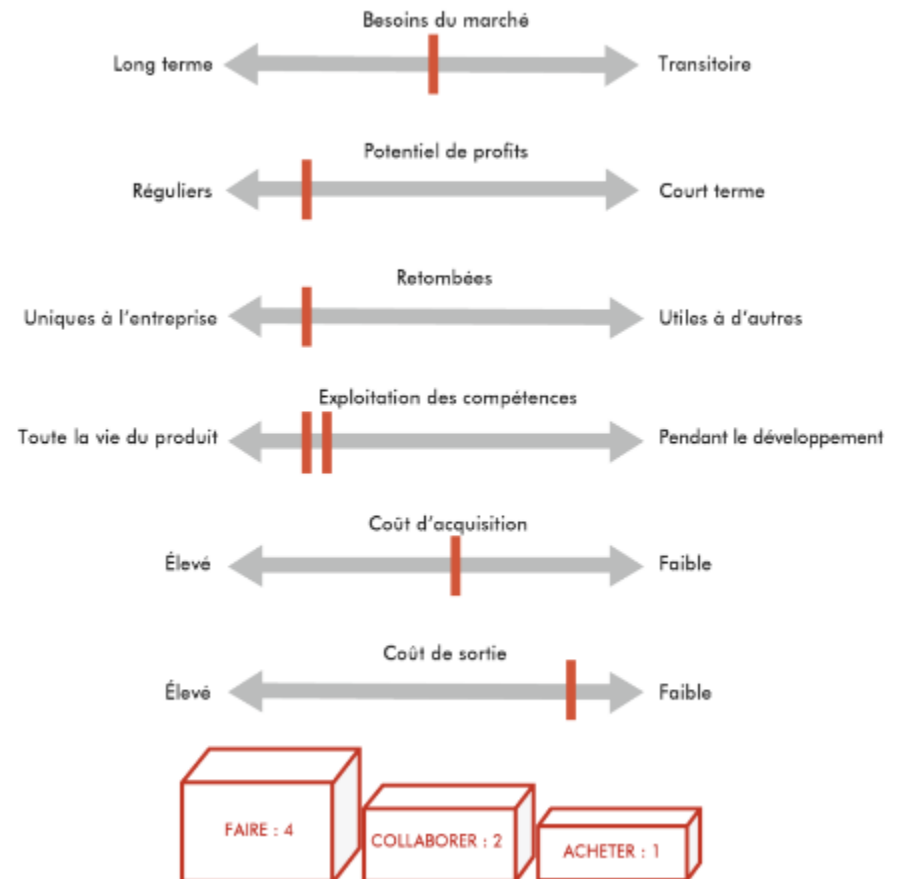
⇒ réduire les coûts

Evolution de la stratégie de développement : maîtrise totale à maîtrise partielle

– 1.2.3. 1. Partenariats / Contrats/PI

– 1.2.3. 2. Sous-Traitance « outsourcing »

- Société de R&D spécialisée
- Société de R&D généraliste
- Société de management de développement (expertise)
- CRO



1.2.3. 1. Partenariats / Contrats/PI

Table 1: 2013 Pharma Review – Top Licensing, Partnership and Collaboration Deals

	development agreement	antagonist for the treatment of Alzheimer's disease			
MorphoSys / Celgene	Strategic collaboration	Joint development and co-promotion of MOR 202 in multiple myeloma	I/II	92	818
*FibroGen / AstraZeneca	Strategic collaboration	FG-4592, oral treatment for anaemia in renal disease	II/III	350	815
Mitokyne / Astellas	R&D collaboration and option to acquire	Molecules targeting mitochondrial function to treat genetic, metabolic or neurodegenerative disorders	Discovery	45	730
CytomX / Pfizer	Collaboration and exclusive license	Collaboration for Probody Drug conjugates (PDCs) in oncology	Platform	25	635
Prothena Biosciences/Roche	Development, marketing and option agreement	Antibodies that target alpha-synuclein, including PRX002, Prothena's monoclonal antibody for the treatment of Parkinson's disease	Preclinical	45	600
Chiasma Genentech/Roche	Development and marketing agreement	Octreolin, initially for acromegaly and subsequently for neuroendocrine tumors.	III	65	595
MorphoSys / GSK	License to develop and commercialise	MOR 103 (HuCA-derived MAb against GM-CSF), for mild to moderate RA	I/II	30.6	583
Polyphor / Roche	License	POL7080 which targets Pseudomonas aeruginosa	I completed	38.56	545.3
Dainippon Sumitomo Pharma/Edison Pharmaceuticals	Collaborative R&D and marketing agreement	EPI-743 and EPI-589, for treatment of adult CNS disorders based on inherited mitochondrial disease	IIa	35	545
Compugen / Bayer	Collaboration and license agreement	Research, development, and commercialisation of antibody-based therapeutics for cancer immunotherapy against two novel checkpoint regulators	Preclinical	10	540
Fosun Pharmaceutical, Sellas Clinicals Holding	License	Diabetes (fotagliptin benzoate) and lung cancer (Pan-HER inhibitors)	II	531	531
Cytori/Lorem Vascular	License	Cell therapy for CVS, diabetes, and renal disease includes equity purchase	Platform	31	531
Seattle Genetics /	Collaboration for	Auristatin based antibody-drug conjugate	Platform	20	520

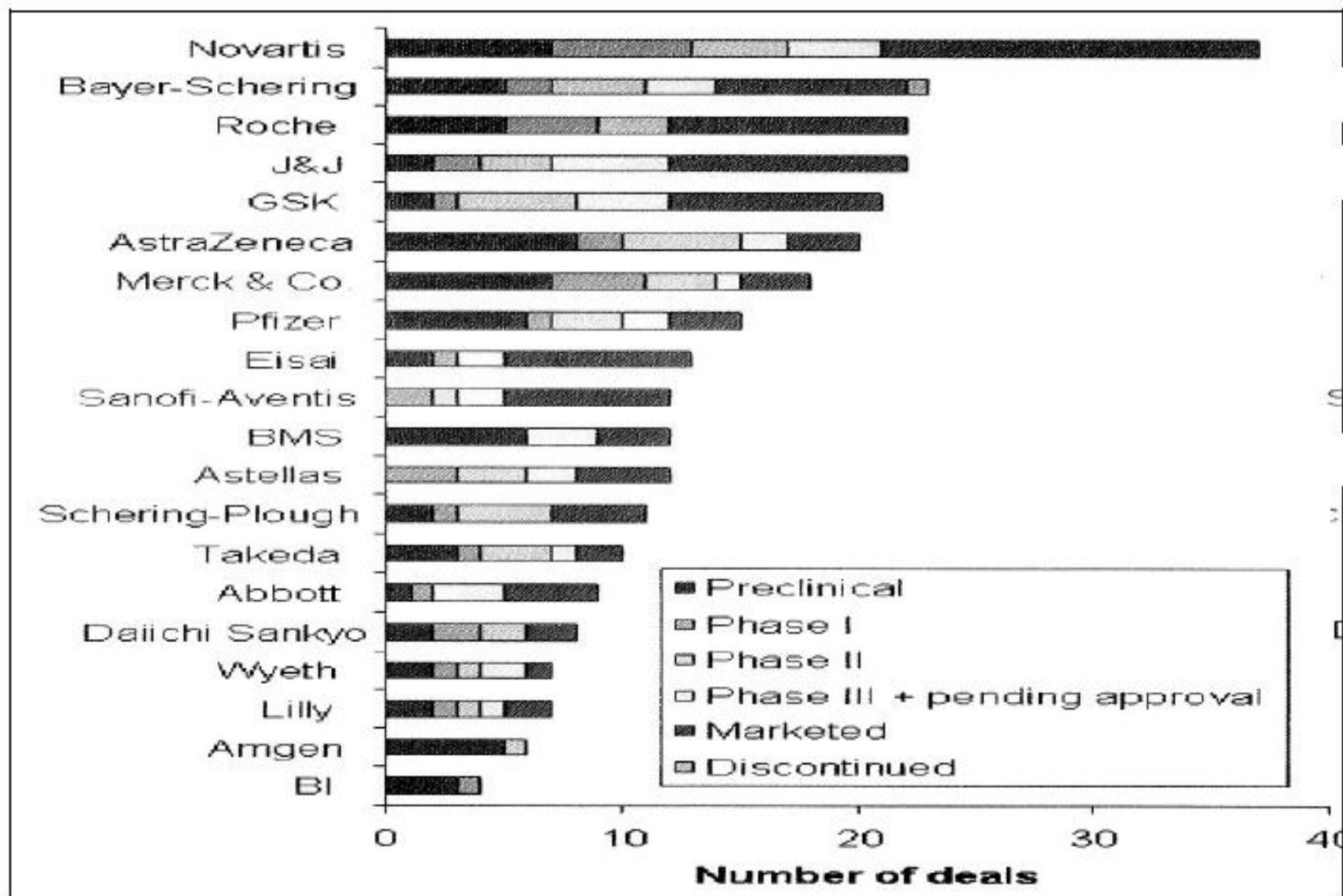
Table 1: 2013 Pharma Review – Top Licensing, Partnership and Collaboration Deals

	development agreement	antagonist for the treatment of Alzheimer's disease			
MorphoSys / Celgene	Strategic collaboration	Joint development and co-promotion of MOR 202 in multiple myeloma	I/II	92	818
*FibroGen / AstraZeneca	Strategic collaboration	FG-4592, oral treatment for anaemia in renal disease	II/III	350	815
Mitokyne / Astellas	R&D collaboration and option to acquire	Molecules targeting mitochondrial function to treat genetic, metabolic or neurodegenerative disorders	Discovery	45	730
CytomX / Pfizer	Collaboration and exclusive license	Collaboration for Probody Drug conjugates (PDCs) in oncology	Platform	25	635
Prothena Biosciences/Roche	Development, marketing and option agreement	Antibodies that target alpha-synuclein, including PRX002, Prothena's monoclonal antibody for the treatment of Parkinson's disease	Preclinical	45	600
Chiasma Genentech/Roche	Development and marketing agreement	Octreolin, initially for acromegaly and subsequently for neuroendocrine tumors.	III	65	595
MorphoSys / GSK	License to develop and commercialise	MOR 103 (HuCA-derived MAb against GM-CSF), for mild to moderate RA	I/II	30.6	583
Polyphor / Roche	License	POL7080 which targets Pseudomonas aeruginosa	I completed	38.56	545.3
Dainippon Sumitomo Pharma/Edison Pharmaceuticals	Collaborative R&D and marketing agreement	EPI-743 and EPI-589, for treatment of adult CNS disorders based on inherited mitochondrial disease	IIa	35	545
Compugen / Bayer	Collaboration and license agreement	Research, development, and commercialisation of antibody-based therapeutics for cancer immunotherapy against two novel checkpoint regulators	Preclinical	10	540
Fosun Pharmaceutical, Sellas Clinicals Holding	License	Diabetes (fotagliptin benzoate) and lung cancer (Pan-HER inhibitors)	II	531	531
Cytori/Lorem Vascular	License	Cell therapy for CVS, diabetes, and renal disease Includes equity purchase	Platform	31	531
Seattle Genetics /	Collaboration for	Auristatin based antibody-drug conjugate	Platform	20	520

Table 1: 2013 Pharma Review – Top Licensing, Partnership and Collaboration Deals

Bayer HealthCare	development and commercialisation	(ADC) technology for certain oncology targets			
Immucore / GSK	Research collaboration and licence	ImmTacs discovery platform against multiple targets	Platform	20	510
Merck & Co / AstraZeneca	Licence	WEE1 kinase (MK-1775) for ovarian cancer	II	50	505
Cytokinetics / Astellas	Co-development and co-commercialization exclusive license	Collaboration for therapies associated with muscle weakness and rights to CK 212 7107 for certain indications	I	40	490
Quest Diagnostics / Royalty Pharma	Purchase of royalty rights	Ibrutinib (Bruton's tyrosine kinase inhibitor) for CLL and other B-cell cancers (p3)	III	485	485
Clovis / Servier	Licence	Servier licenses lucitanib excluding China, Japan and the US	II	200	475
Trevena/ Forest	Option to license + equity	TRV027 phase 2 acute heart failure + \$30m equity	IIb	30	460
Array BioPharma / Loxo Oncology	Multi-year license and collaboration	Drug candidate (preclinical)+ discovery of small molecule drugs for oncology targets	I/II	10	434
Abide/ Merck & Co	License, collaboration	Targets for Type II diabetes – 3 products	III	Undiscl.	430
Egalet /Shionogi	Licence	Oral abuse-deterrent hydrocodone opioid products includes an equity purchase	I-III	10	425
Inovio Pharma / Roche Holdings	Licence	DNA immunotherapy vaccines targeting prostate cancer (INO5150) and Hepatitis B (INO-1800), plus CELECTRA delivery technology	II	10	423
Isis Pharmaceuticals/ Roche	Collaboration	To develop treatments for Huntington's disease based on Isis' antisense oligonucleotide technology	Platform	30	392
Array BioPharma / Celgene	Collaboration and option	Programme targeting novel inflammation pathway	Preclinical	40	387
Medytox / Allergan	Licence	Neurotoxin product candidates	Multiple	65	362
Isis Pharma / Biogen Idec	Technology alliance	Antisense technology focusing on therapies for neurological diseases	II	100	320
Vivus / Auxilium	Commercialization	Stendra (avanafil) for erectile dysfunction	Marketed	30	300

REPARTITION DES ACCORDS DES 20ERS 2005-2006



Pfizer N°1 mondial
R&D pharma 2007 :
5 Mds d'euros

GSK N°2 mondial
R&D pharma 2007 :
4,3 Mds d'euros

Roche N°5 mondial
R&D pharma 2007 :
4,6 Mds d'euros

Merck & Co N°8 mondial
R&D pharma 2007 :
3,3 Mds d'euros

Accords de R&D

Une cinquantaine d'accords de R&D conclus entre 2000 et 2006.

Nombreux accords de recherche axés sur des technologies et des domaines thérapeutiques stratégiques. Une dizaine d'accords de R&D concernant des produits et une douzaine concernant des domaines thérapeutiques ou des technologies signés en 2006/2007.

Environ 25% de l'activité R&D réalisée à l'extérieur.

Au sein de Pfizer, une équipe est chargée de gérer les collaborations avec les académies et les biotechs.

Accords de R&D : 74% de l'ensemble des accords. Parmi eux, plus de 60% concernent la recherche. A terme, plus de 50% de la recherche devrait venir de l'extérieur.

Une douzaine d'accords de R&D concernant des produits et une vingtaine concernant des domaines thérapeutiques signés en 2006/2007.

Plus de 50% sont signés avec les Etats-Unis.

Au sein de GSK : une entité dédiée à la veille technologique et à la stratégie

Une poignée d'accords de R&D concernant des produits et une dizaine concernant des domaines thérapeutiques ou des technologies signés en 2006/2007.

Au sein de Roche : une entité dédiée à la recherche et à la gestion des partenariats.

Roche est relativement peu dépendant des licences externes.

Politique d'accords menée depuis pe

Une douzaine d'accords de R&D concernant des produits et une vingtaine concernant des domaines thérapeutiques et technologies signés en 2006/2007. Les accords relatifs aux nouvelles technologies sont particulièrement importants (plus de 60% des accords entre 2003 et 2007).

Au sein de Merck, une équipe est chargée d'identifier, négocier et concrétiser les opportunités de licence.

Plus de 60% des accords sont signés avec des partenaires US.

Acquisitions à visée R&D

2007. 2 biotechs : CovX (recherche pré-clinique en oncologie et métabolisme), Bio-Rexis Pharmaceuticals (diabète type 2).

2006. 1 biotech US : Rinat NeuroSciences (SNC). 1 biotech britannique, Powdernet (vaccins). Acquisition de 4 % de Nicox (France).

2005. 4 biotechs US, Angiosyn (ophtalmologie), Vicuron (anti-infectieux), Bioren (anticorps), Idun Pharmaceuticals (cibles thérapeutiques).

2007. Reliant Pharmaceuticals, biotech spécialisée dans les thérapies cardiovasculaires.

2006. Dominatis, intégré au CEDD « Activités biopharmaceutiques ».

2005. Dans les vaccins : ID Biomedical et Corixa Coyoratim.

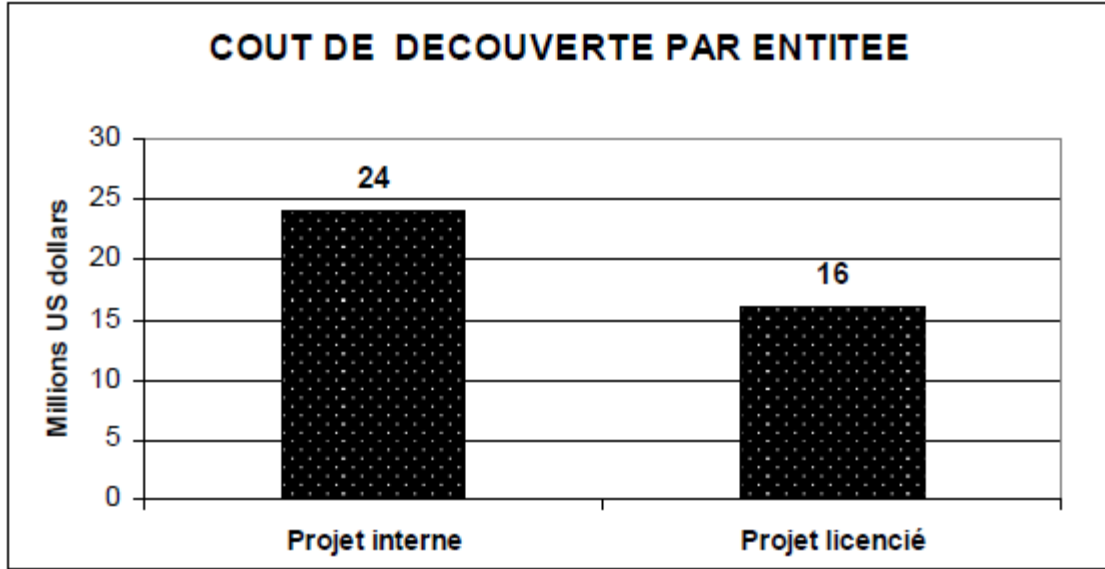
2008. Ventana Medical Systems (US), spécialisé dans les diagnostics de cancers, 44% restants de sa filiale Genentech.

2007. 454 Life Science (séquençage de l'ADN à haut débit), BioVeris (immunochimie), Therapeutic Human Polyclonals (anticorps), NimbleGen Systems (puces ADN de haute densité)

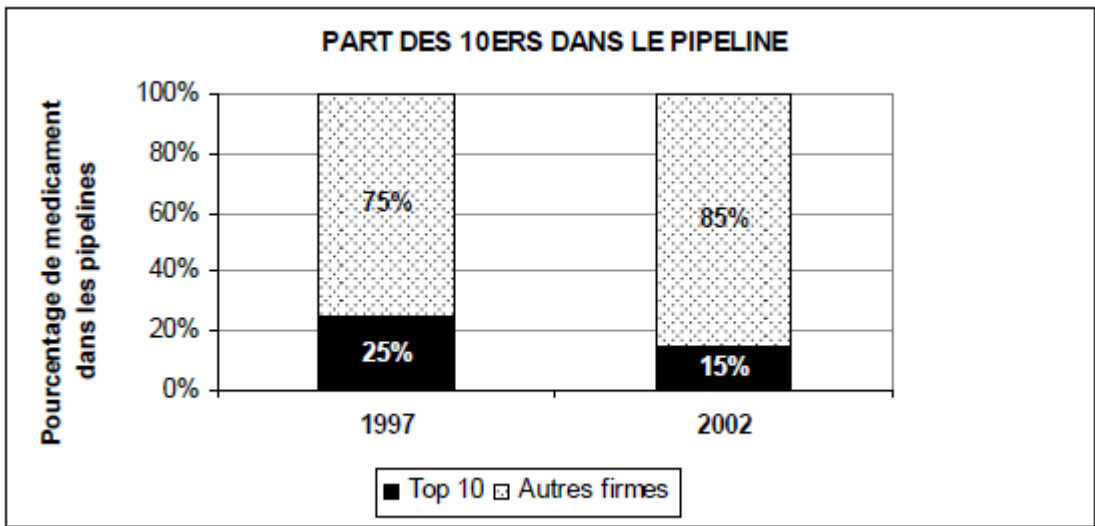
2006. 3 biotechs US, Glycofi (produits thérapeutiques), Abmaxis (fabrication d'anticorps : permet au groupe d'acquiescer une plateforme technologique), Sima (activité des gènes).

2004. Aton Pharma (biotech US spécialisée dans le cancer).

2001. Rosetta Informatics (génomique informatique).



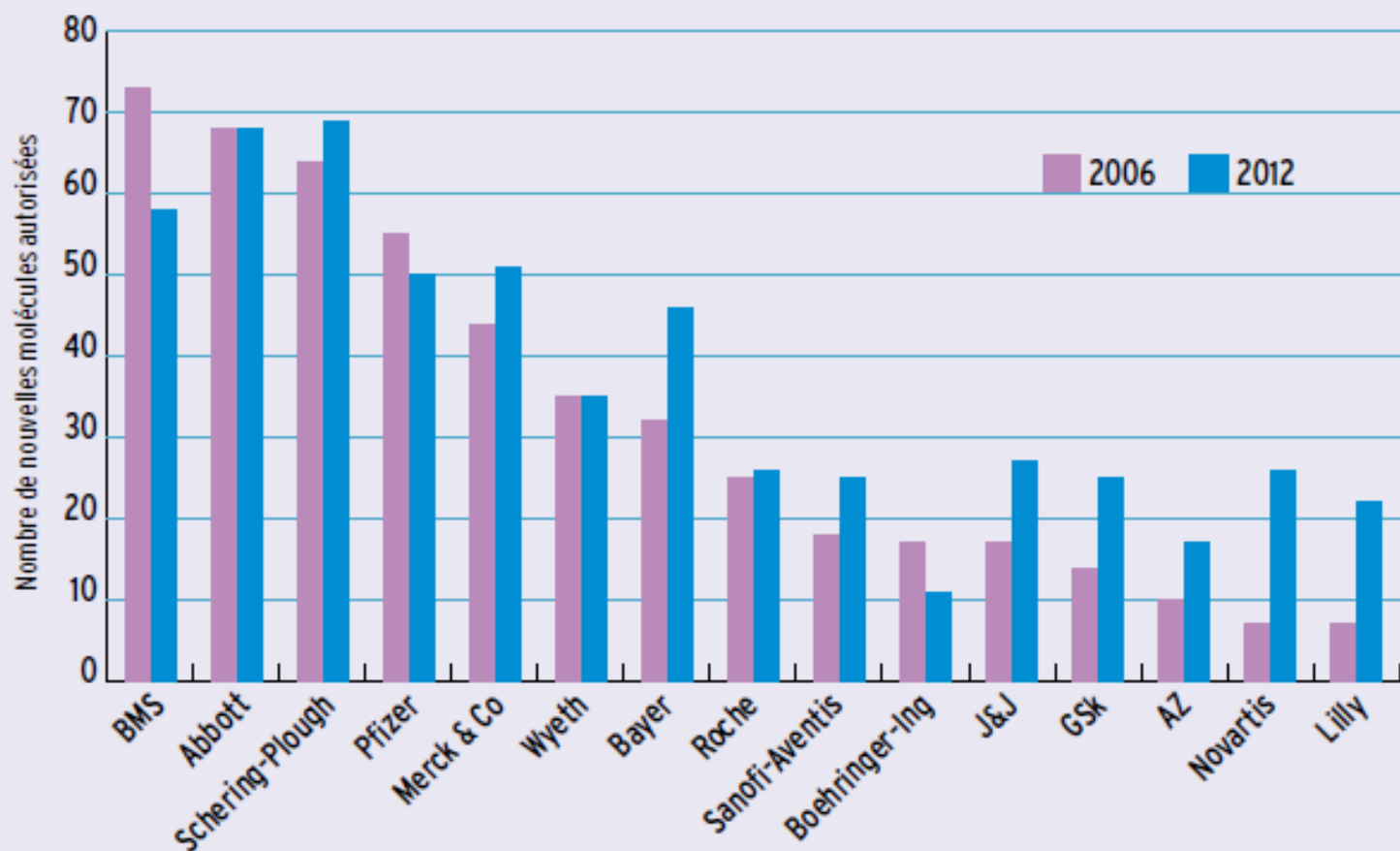
Source: Merrill Lynch, Booth & Zimmel,



Source: Merril Lynch - Booth & Zimmel, Nature reviews drug

Graph 3

Evolution de la part des molécules externes



Source : Ministère de l'économie, de l'industrie et de l'emploi, d'après IMS et Datamonitor.

1.2.3. 2. Sous Traitance

NEURON EXPERT =

Société de sous-traitance de R&D préclinique spécialisée



- spécialisation dans le développement de modèles cellulaires destinés à évaluer de nouvelles molécules destinées aux traitements de maladie neurologiques et neurodégénératives

plateforme



AMATSI= société de sous-traitance de R&D pharmaceutique / CMO généraliste

- Développement galénique et analytique
 - Préformulation
 - Formulation
- Etudes de stabilité
- Fabrication et conditionnement de lots cliniques

- Transposition d'échelle
- Contrôle qualité



50 personnes sur le site de Saint Gély du Fesc

CROs

= Sociétés de sous-traitance de développement clinique

Chiffre d'affaires des CROs françaises et mondiales

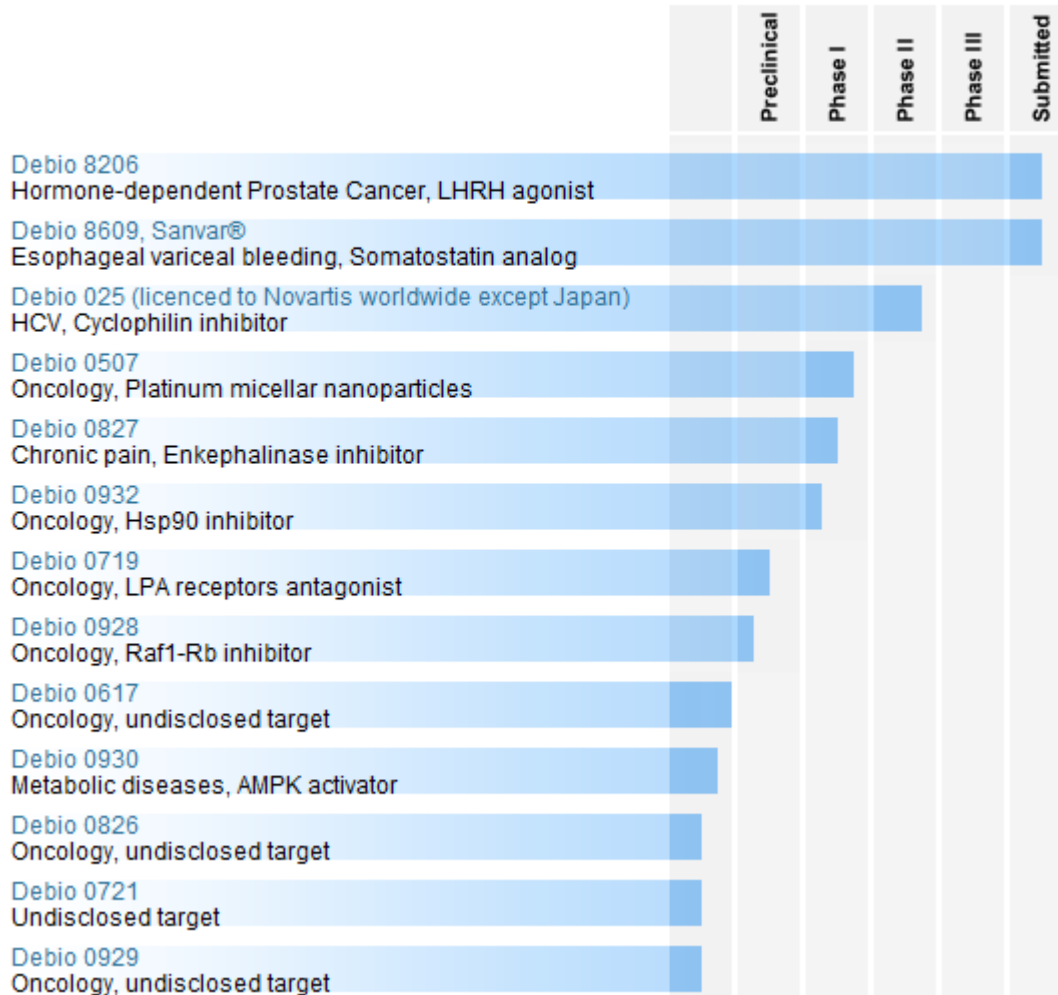
CA ACTIVITE CRO 2007 (millions d'euros)	ORIGINE			
	France	Autres pays européens	Etats-Unis	Autres pays Nord-américains
Supérieur à 1000			COVANCE, QUINTILES CRO, PPD	
600-1000				
250-600		ICON	PAREXEL, PHARMANET, KENDLE, PRA	MDS PHARMA, SERVICES
100-250			OMNICARE CR, I3 RESEARCH	
50-100		CHILTERN		
20-50	CIT, MAPI, BIOTRIAL, EUROFINs	ASTER.CEPHAC (SGS)		
5-20	FORENAP, PORSOLT AVOGADRO, DERMSCAN, THERAPHARM, GECM, MEDISCIS, CERB, ICTA, EURAXI, CLINACT, SPI BIO			

SOURCE: PAREXIA

DEBIOPHARM

= Société de management de R&D innovante

PIPELINE



Eloxatin® cancer colorectal
Decapeptyl®/Trelstar®/Pamorelin® cancer de la prostate avancé, IPSEN)
Moapar®/Salvacyl® deviations sexuelles

IPSEN (Decapeptyl) avec DEBIOPHARM =

Technologies de libération modifiée par voie orale

MULTICAPS®, protégée par 22 familles de brevets

Cette technologie est exploitée pour des médicaments sous formes de gélules ou de comprimés. Elle permet d'optimiser l'efficacité, la tolérance ou l'observance du traitement.



Ses formulations permettent une libération prolongée, retardée ou au niveau d'un site spécifique.

LOCKTAB®, protégée par 3 familles de brevets

Les comprimés Locktab® ont été conçus pour prévenir le mésusage par des patients qui accidentellement pourraient croquer ou écraser les comprimés à libération prolongée. Ils permettent également de dissuader le détournement d'usage par des individus qui, intentionnellement, souhaiteraient croquer ou broyer les comprimés dans le but d'obtenir un effet rapide et massif par voie orale, nasale ou injectable. Leur très grande résistance les rend extrêmement difficiles à croquer et à écraser. Autant de propriétés limitant les possibilités d'extraction rapide du principe actif. Les comprimés Locktab® ont de plus la propriété de ne pas libérer le principe actif plus rapidement en présence d'alcool, ce qui permet d'éviter les risques d'une libération incontrôlée de principe actif lorsque le produit est pris avec des boissons alcoolisées.



Cette technologie est adaptée aux produits propices au détournement d'usage : opiacés, narcotiques, stimulants, sédatifs, antidépresseurs.

Technologies pour des comprimés orodispersibles

FLASHTAB®, inclut 22 familles de brevets

Ces comprimés de nouvelle génération se désintègrent très rapidement dans la bouche, et peuvent être administrés avec ou sans eau. Les technologies mises en œuvre pour le masquage du goût des principes actifs qu'ils contiennent sont particulièrement efficaces. Une aromatisation leur confère un goût agréable.



Le développement de comprimés Flashtab® bi-couche permet d'envisager l'association de plusieurs principes. Enfin, le développement de comprimés FLASHTAB® à libération modifiée constitue une opportunité particulièrement intéressante.

Pratiques, ces formes concourent à améliorer l'observance et le confort des patients. Elles sont développées pour des produits de prescription (Rx) ou en vente libre (OTC).

Technologies pour augmenter la biodisponibilité

Les technologies sublinguales et buccales, protégées par 3 familles de brevets.

Les médicaments pénètrent à travers les muqueuses de la cavité buccale directement dans la circulation générale, en évitant l'effet de premier passage hépatique. Cela participe, pour certaines molécules, à une augmentation de leur biodisponibilité et de leur rapidité d'action, comparativement à la voie orale classique.

DRUGSOL® représente 21 familles de brevets








Cette technologie associe plusieurs approches permettant d'augmenter la biodisponibilité de médicaments peu solubles correspondant à la classe II du système de classification biopharmaceutique (BCS).

Elle intègre des procédés d'amélioration de la solubilité des molécules par réduction de taille (micronisation, nanonisation) et la réalisation de dispersions solides.



Ces technologies peuvent permettre par exemple d'améliorer de façon spectaculaire la solubilité de nouvelles entités chimiques, souvent extrêmement peu solubles, afin d'accélérer le passage en développement clinique chez l'Homme.

ETHYPHARM = laboratoire de sous traitance
spécialisé dans le développement pharmaceutique innovant
⇒ Amélioration des médicaments princeps = Génériques plus

MOLECULES & STRENGTHS	REFERENCE PRODUCTS	FORMS & TECHNOLOGIES	MAIN INDICATIONS
BUPRENORPHINE 0.4 - 1 - 2 - 4 - 6 - 8 mg	SUBUTEX®	 Sublingual tablets, Transmucosal	Opioid dependency
DONEPEZIL 5 - 10 mg	ARICEPT®	 ODT ^(a) , Flashtab®	Alzheimer's disease
ESOMEPRAZOLE 20 - 40 mg	NEXIUM®, INEXIUM®	 Delayed release pellets in capsules Multi-unit tablets	Peptic ulcers Gastro-oesophageal reflux disease
FENOFIBRATE 145 mg 160 mg	LIPANTHYL®, TRICOR®	 Tablets, Nanosizing Pellets in capsules, Multicaps®	Hyperlipidemia
MIRTAZAPINE 15 - 30 - 45 mg	REMERON®, AVANZA®	 ODT ^(a) , Flashtab®	Depression
OMEPRAZOLE 10 - 20 - 40 mg	MOPRAL®, LOSEC®	 Delayed release pellets in capsules, Multicaps®	Peptic ulcers Gastro-oesophageal reflux disease
OXYCODONE 5 - 10 - 20 - 40 - 80 mg	OXYGESIC®, OXYCONTIN®	 Sustained release, tamper resistant, alcohol resistant tablets, Locktab®	Severe pain
TRAMADOL 50 - 100 - 150 - 200 mg 50 mg	TOPALGIC®, CONTRAMAL®	 Sustained release pellets in capsules, Multicaps® ODT ^(a) , Flashtab®	Moderate to severe pain

OxynormOro®



ODT Flashtab®, Oxycodone,
commercialisé par MundiPharma
en Europe

Skenan®



Multicaps®, Sulfate de Morphine,
commercialisé par UPSA et BMS en
Europe

Antara®



Drugsol® Fénofibrate,
commercialisé par Lupin aux
Etats-Unis

Buprenorphine Drugsol®



Buprenorphine Drugsol®,
commercialisée par Biogaran,
Merck, Arrow, Sandoz, Mylan et
Téva en Europe

De l'innovation incrémentale vers l'innovation de rupture

Libération prolongée de substances bioactives

Implants Organogels Depolip®

Développé en collaboration avec l'Institut Polytechnique de Zurich, ce procédé breveté exploite les propriétés physico-chimiques d'une composition innovante, qui comporte un solvant organique hydrophobe et une substance organogélatrice susceptible de piéger un principe actif dont on souhaite prolonger la délivrance.

Le principe des implants Organogels ?

Avant l'injection, un solvant organique hydrophile entre en compétition avec les molécules de substance organogélatrice, empêchant la formation d'un gel. Après injection, la diffusion du solvant dans le milieu environnant entraîne l'auto-assemblage des molécules de la substance organogélatrice. Ce dernier permet la rétention du liquide organique hydrophobe, faisant passer la composition de l'état liquide à l'état gel. Cela offre ainsi un procédé simple de gélification in situ spontanée, et d'administration aisée. C'est par un processus contrôlé de diffusion et de biodégradation que l'implant ainsi formé permet la libération prolongée de substances bioactives dans l'organisme.

Cap sur les nanomédecines

Nanocapsules lipidiques

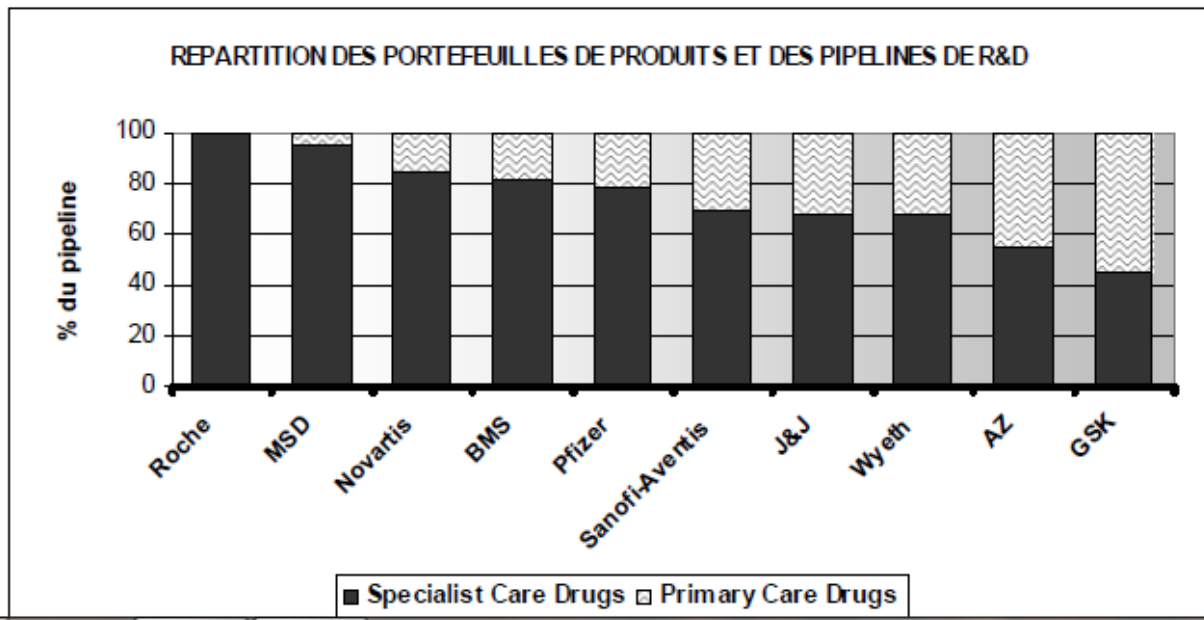
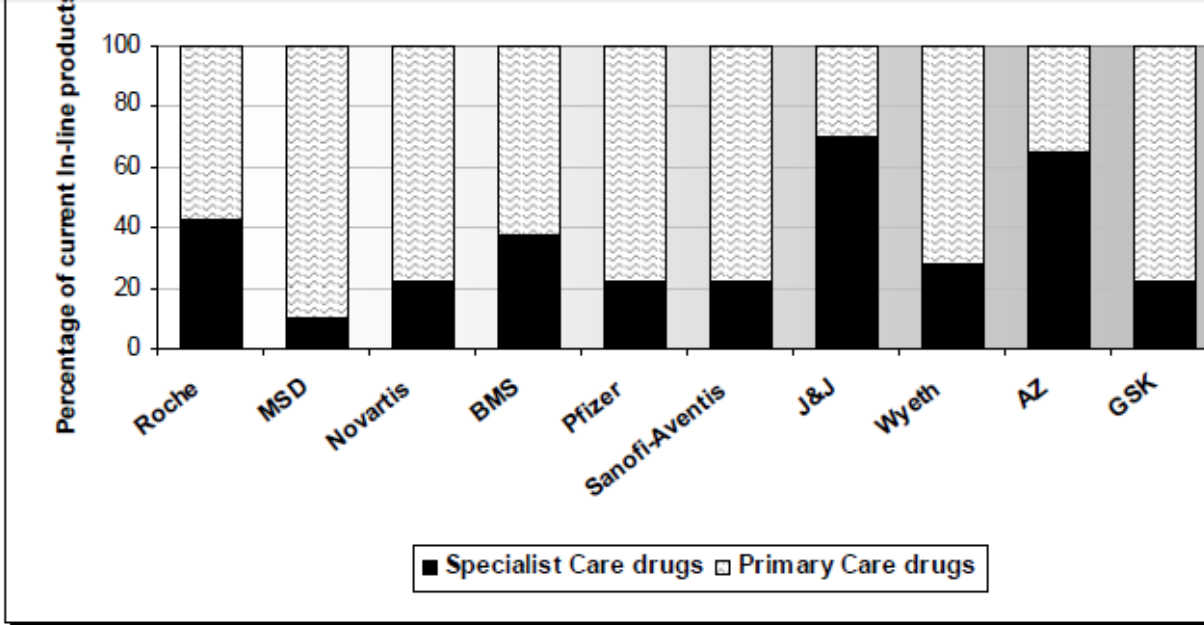
Ethypharm développe, en collaboration avec l'Université d'Angers et l'Inserm, une nouvelle génération de nanovecteurs, les nanocapsules lipidiques (LNCs). Ces nanoparticules permettent d'améliorer la biodisponibilité orale de certaines molécules. Des applications injectables sont également au programme.

Les nanocapsules lipidiques sont préparées selon un procédé breveté d'inversion de phase.

Ce nouveau système colloïdal est composé d'un cœur lipidique, constitué de triglycérides à chaîne moyenne, entouré de phospholipides et de polymères hydrophiles. Cette technique propriétaire permet d'encapsuler des molécules lipophiles, mais également hydrophiles. Dans le cas des applications en voie orale, l'encapsulation du principe actif dans les LNCs permet de protéger la molécule contre les dégradations de l'environnement gastro-intestinal, tout en augmentant la perméabilité intestinale. Les LNCs ont notamment la propriété d'inhiber l'activité de la P-gp, protéine responsable de l'efflux de nombreuses molécules. In fine, ces propriétés permettent d'augmenter la biodisponibilité orale.

1.3. Stratégie de développement de médicaments:

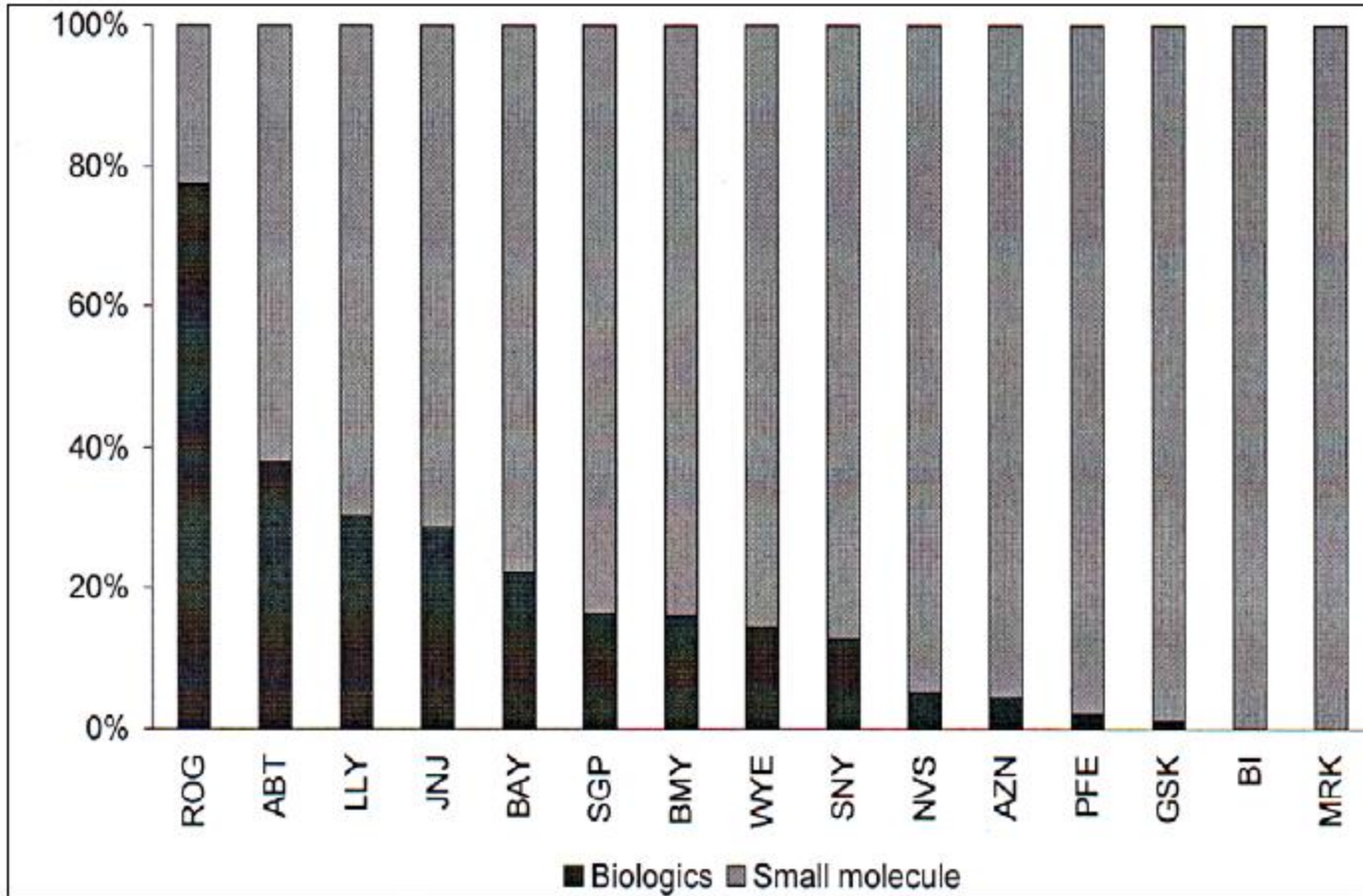
- Génériques
- OTC
- Médicaments d'innovation incrémentale
- Médicaments d'innovation de rupture
- Médicaments de spécialisation
 - Médicaments de maladies rares/orphelines
- Médicaments de maladies négligées



Médicaments de spécialisation (réservés à un nombre restreint de patients) ex: anti-cancéreux

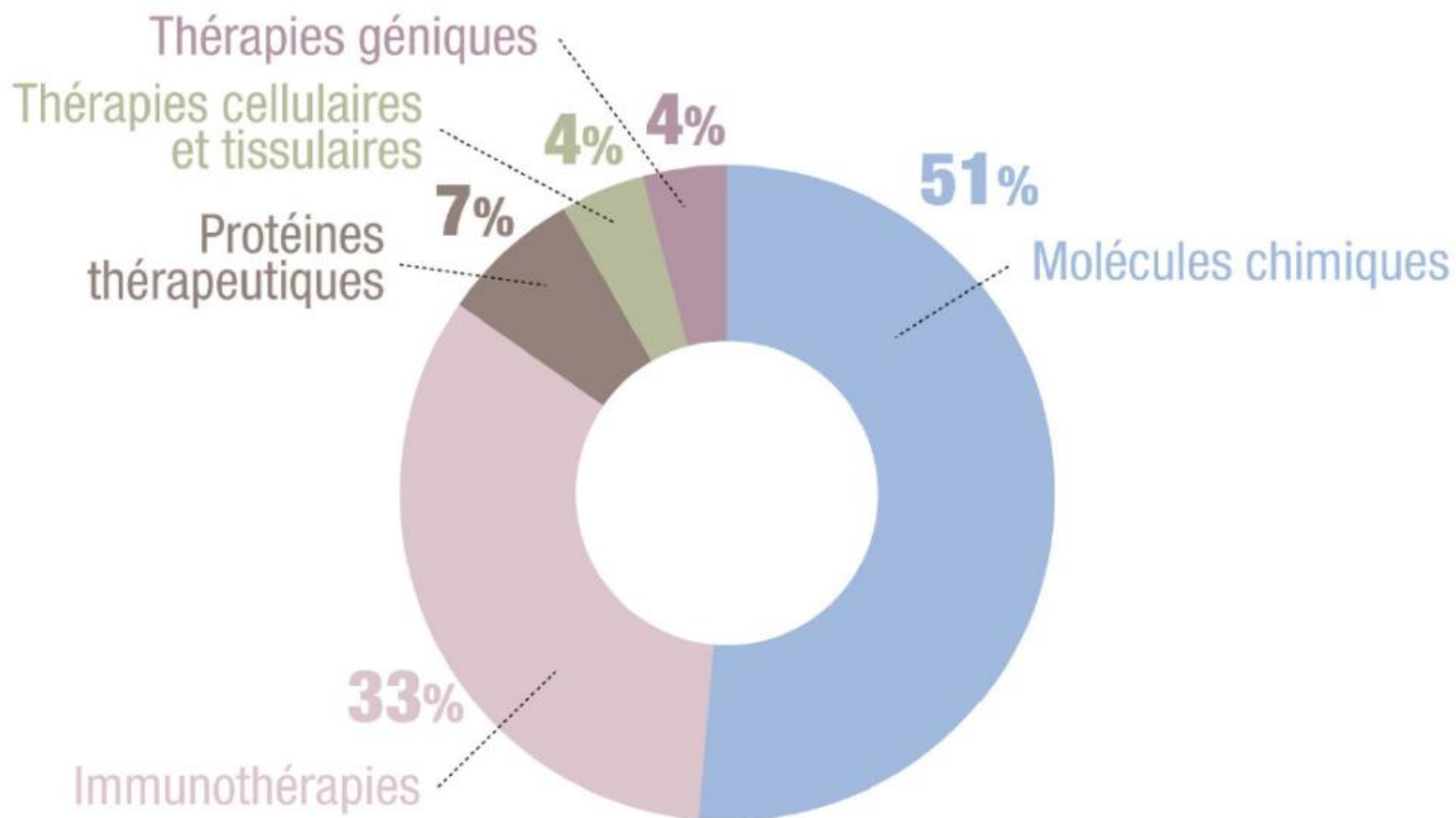
Médicaments de soins primaires (réservés au plus grand nombre) ex: hypolipidémiants

PART DES BIOLOGIQUES ET DES PETITES MOLECULES EN 2012



Source: Datamonitor, MIDAS Sales Data, IMS Health, avril 2007

RÉPARTITION DES PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT



Stratégie de développement de médicaments non innovants: **Génériques**

- **Générique (standard)**

même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique (comprimé, gélule, sirop...) que le médicament princeps.

- **copie-copie** (= « auto-génériques ») copie conforme du médicament original souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique

mêmes PA, même quantité, même forme galénique, mêmes excipients.

- **médicaments essentiellement similaires**

Seul l'excipient change mais ni le PA, ni sa quantité, ni la forme galénique ;

Preuve de leur bioéquivalence (ASC 80-125%) avec le médicament original à apporter car les excipients biopharmaceutiques contenus pourraient toutefois modifier les effets, par exemple en modifiant la vitesse ou la quantité du passage du principe actif dans l'organisme.

- **médicaments assimilables**

Des modifications minimales peuvent affecter la forme galénique (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de la substance active (sel au lieu de base, par exemple) ; la bioéquivalence avec le médicament original doit aussi être prouvée.

- Médicaments considérés comme génériques hors de France =

- **Génériques plus** = modifications de formules améliorant l'efficacité et/ou la tolérance du médicament princeps
- **Médicaments « me too »** = modifications légères du PA du médicament princeps sans pratiquement changer de formule.

Génériques

- **Incitations**

- ⇒ **un dossier d'AMM réduit**

- ⇒ **pharmaceutique** qui comporte toutes les données apportant la preuve de la qualité du médicament

- ⇒ **un dossier biopharmaceutique** apportant la preuve de la bioéquivalence du générique par rapport au médicament de référence. quand PA n'est pas en solution ou PA à action locale

- ⇒ **Incitations par les pouvoirs publics** pour réduire les déficits des comptes sociaux (10 milliards d'économie depuis 10 ans) au niveau de l'offre et de la demande

- ⇒ **Nombre de molécules blockbusters** tombant dans le domaine public très important avec une marge de progression

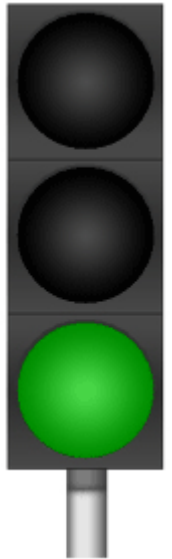
- ⇒ **Taux de substitution = 79%**

- **Laboratoires concernés**

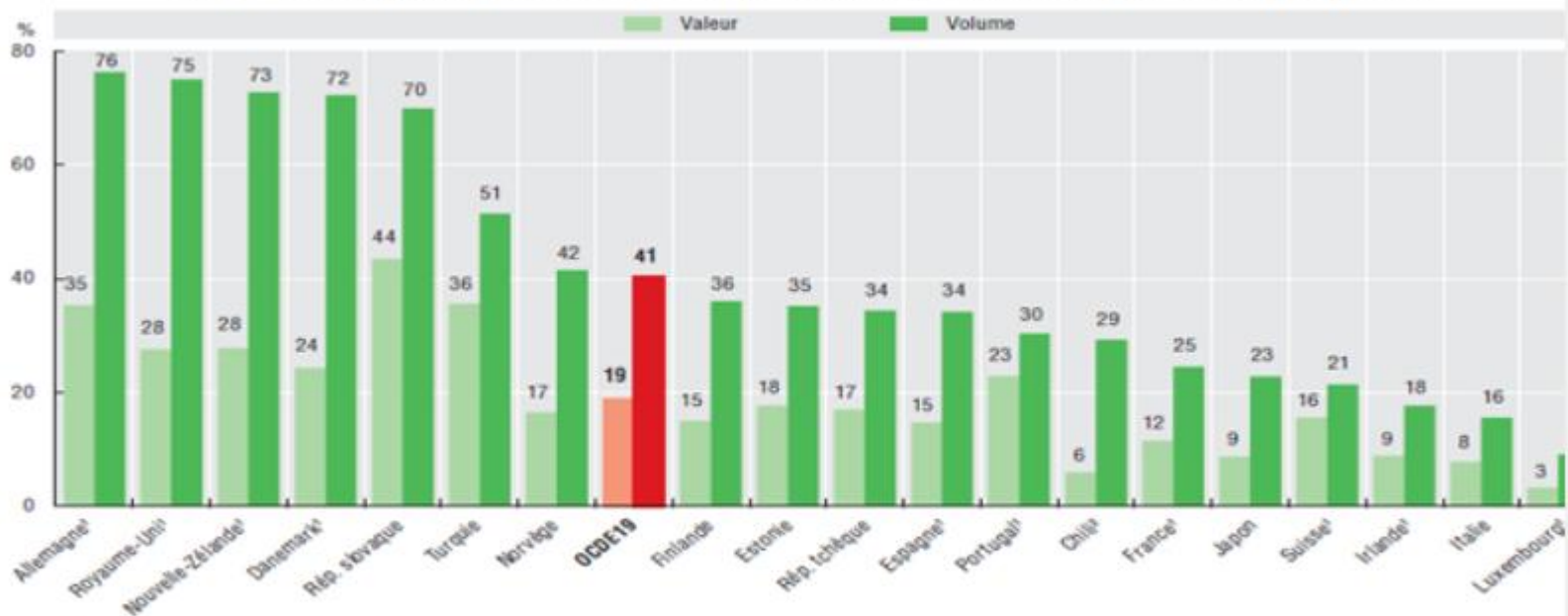
- **Généricqueurs**

- **Big Pharma qui ont une stratégie défensives /**

- **leur médicament princeps**



4.11.1. Part des génériques dans le marché pharmaceutique total, 2011 (ou année la plus proche)



1. Marché des médicaments remboursés.

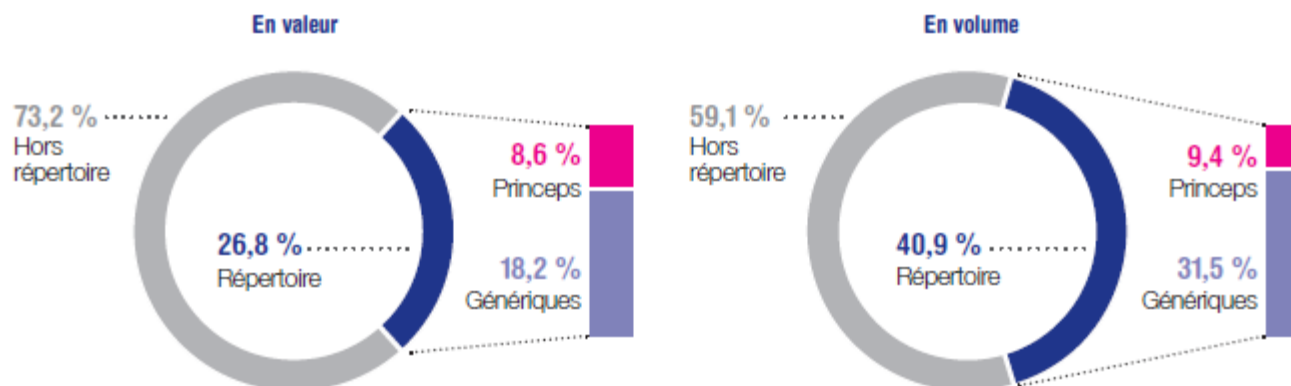
2. Marché des pharmacies de ville.

Source : Statistiques de l'OCDE sur la santé 2013, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-fr>.

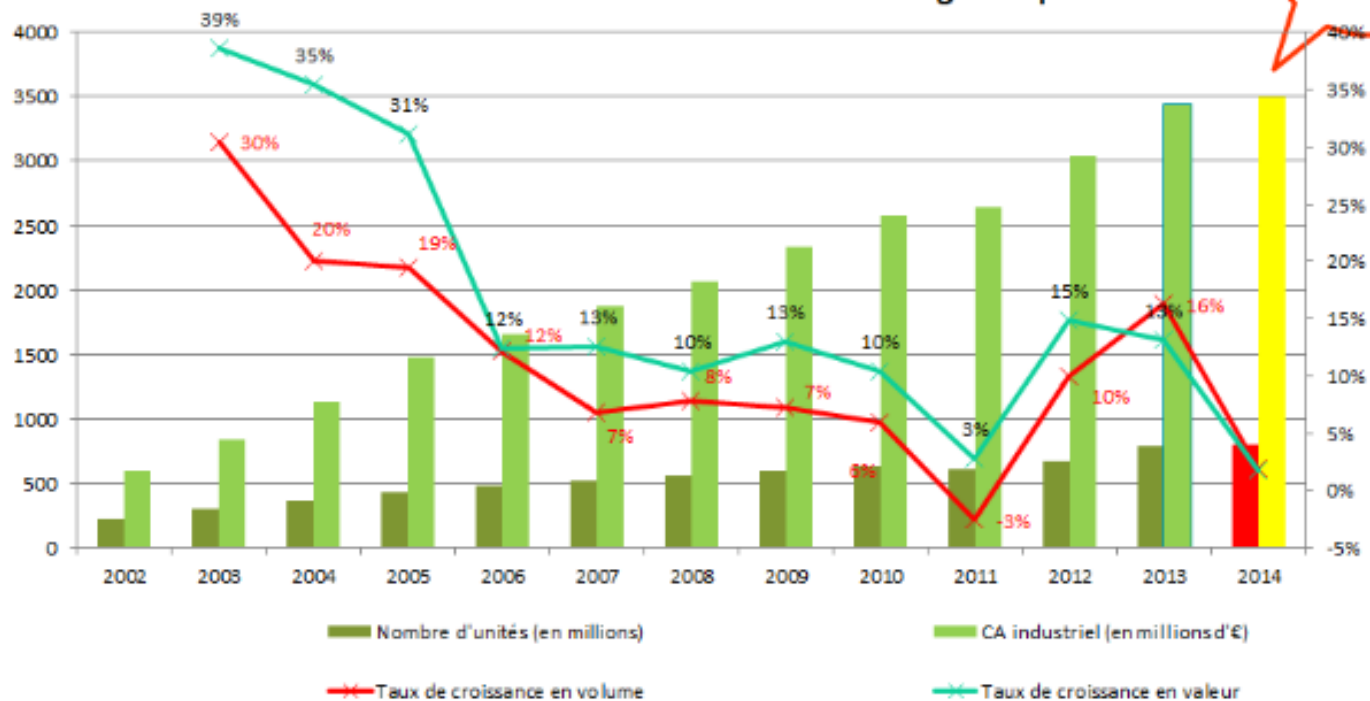
StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/88893291>

07 Marché des génériques en valeur et en volume en 2014

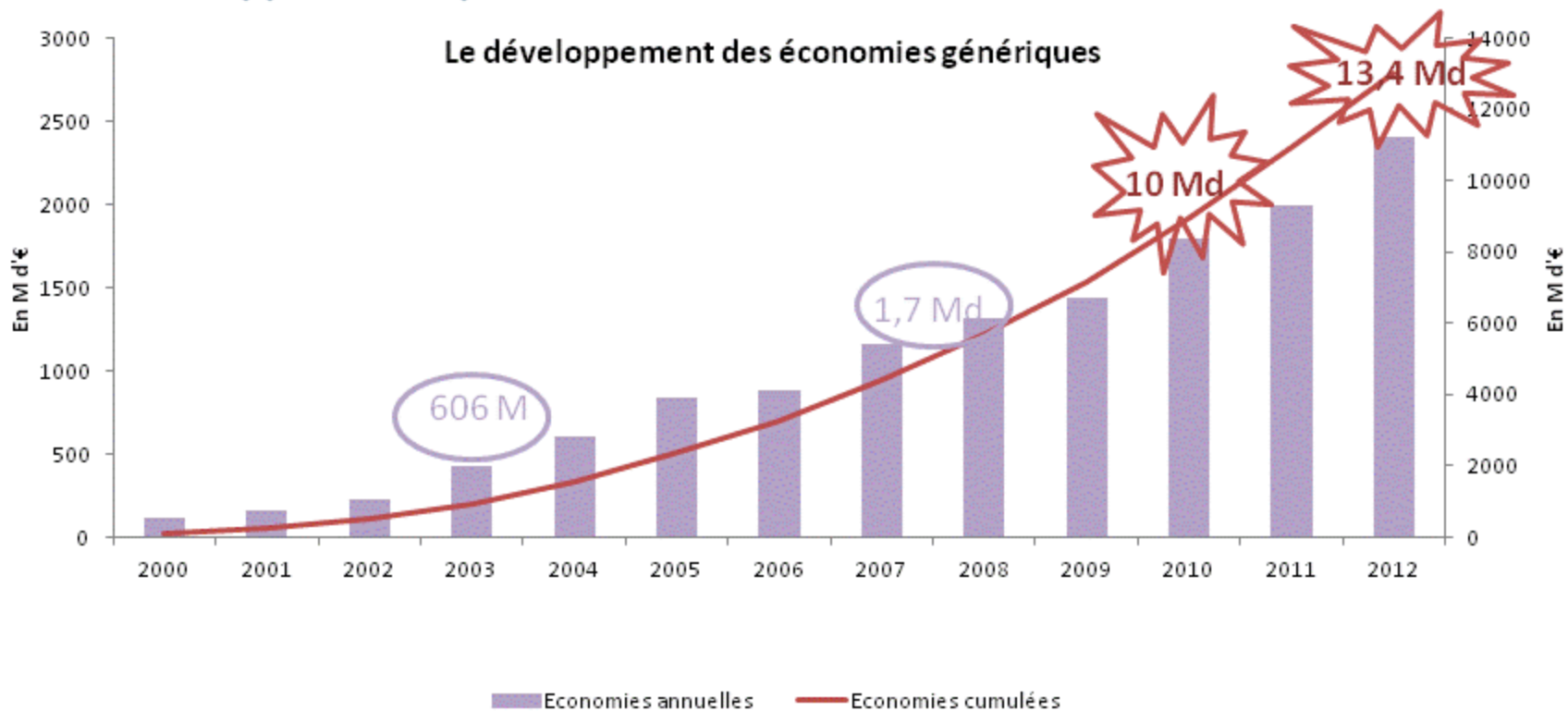
Source : Leem d'après Gers.



Evolution du marché des médicaments génériques



Un développement exponentiel des économies !!!



3 Mds € de CA / 2,4 Mds € d'économies

Meilleures ventes des PA génériques

Rang	Groupes generiques	Classe	Millions de boîtes 2011
1	Clopidogrel	Antiagregant plaquettaire	102,1
2	Omeprazole	Medicament pour les troubles de l'acidite	101,6
3	Simvastatine	Hypolipidemiant	67,1
4	Pravastatine	Hypolipidemiant	61,6
5	Ramipril	Antihypertenseur	52,5
6	Amoxicilline / acide clavulanique	Antibacterien à usage systemique	47,3
7	Metformine	Antidiabetique	45,4
8	Pantoprazole	Traitement r.G.O.	43,1
9	Bisoprolol	Traitement de l'insuffisance cardiaque	37,7
10	Ésoméprazole	Medicament pour les troubles de l'acidite	37,1

Le Top 10 des laboratoires du générique en France en 2012

Rang	Laboratoires	Poids dans les CA Total génériques
1	MYLAN S.A.S	26,9%
2	BIOGARAN	22,5%
3	TEVA SANTE	13,0%
4	ZENTIVA	10,1%
5	SANDOZ	9,3%
6	ARROW GENERIQUE	5,1%
7	EG LABO	3,8%
8	RANBAXY PH.GEN	1,7%
9	ZYDUS FRANCE	1,5%
10	PF MEDICAMENT	1,0%

Source : Données Sell In Gers, « Le marché pharmaceutique France 2012, Chiffres et tendances

Millions

1 600
1 400
1 200
1 000
800
600
400
200
0

2009

2010

2011

2012

2013

2014

Pantoprazole, Valaciclovir,
Finasteride, Topiramate,
Trandolapril, Clopidogrel,...

Lercanidipine, Acide
Risedronique,
Losartan et Losartan
HCTZ,
Mycophenolate,
Nebivolol,...

Repaglinide, Esomeprazole,
Olanzapine, Valsartan et
ValsartanHCTZ, Anastrozole
Letrozole, Exemestane,
Levofloxacin,...

Atorvastatine,
Montelukast,
Rabeprazole,
Irbesartan, Candesartan,
Donepezil, Levetiracetam

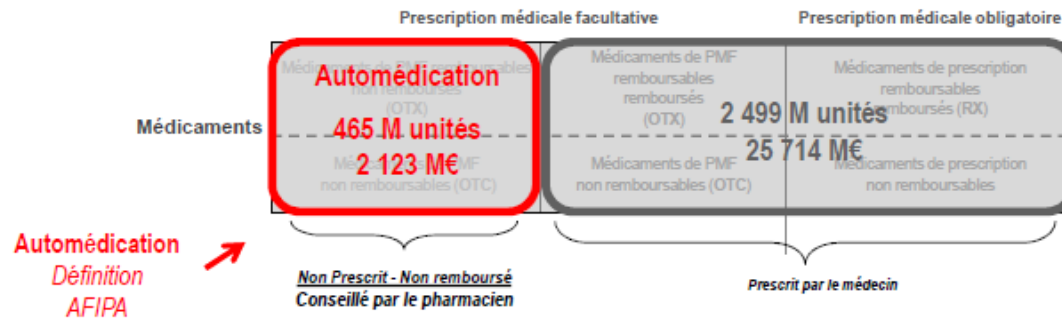
Irbesartan HCT,
Acide Zoledronic,
Lopinavir, Telmisartan,
Capecitabine,
Montelukast,
Lamivudine, Sildenafil,...

Escitalopram,
Memantantine,
CandesartanHCT,
Celecoxib,
Brinzolamid,
Almotriptan



Stratégie de développement de médicaments non innovants: OTC

- Médicaments dits de santé familiale = médicaments de l'automédication



- Incitations =
 - Déremboursements par les autorités de santé
 - Liberté des prix
 - Promotion possible auprès du public
 - Vente en libre service à l'officine
 - Vente sur internet possible (0,1% du marché)
 - Vente en GMS ?



Le TOP 10 des labos de l'automédication sur 2013

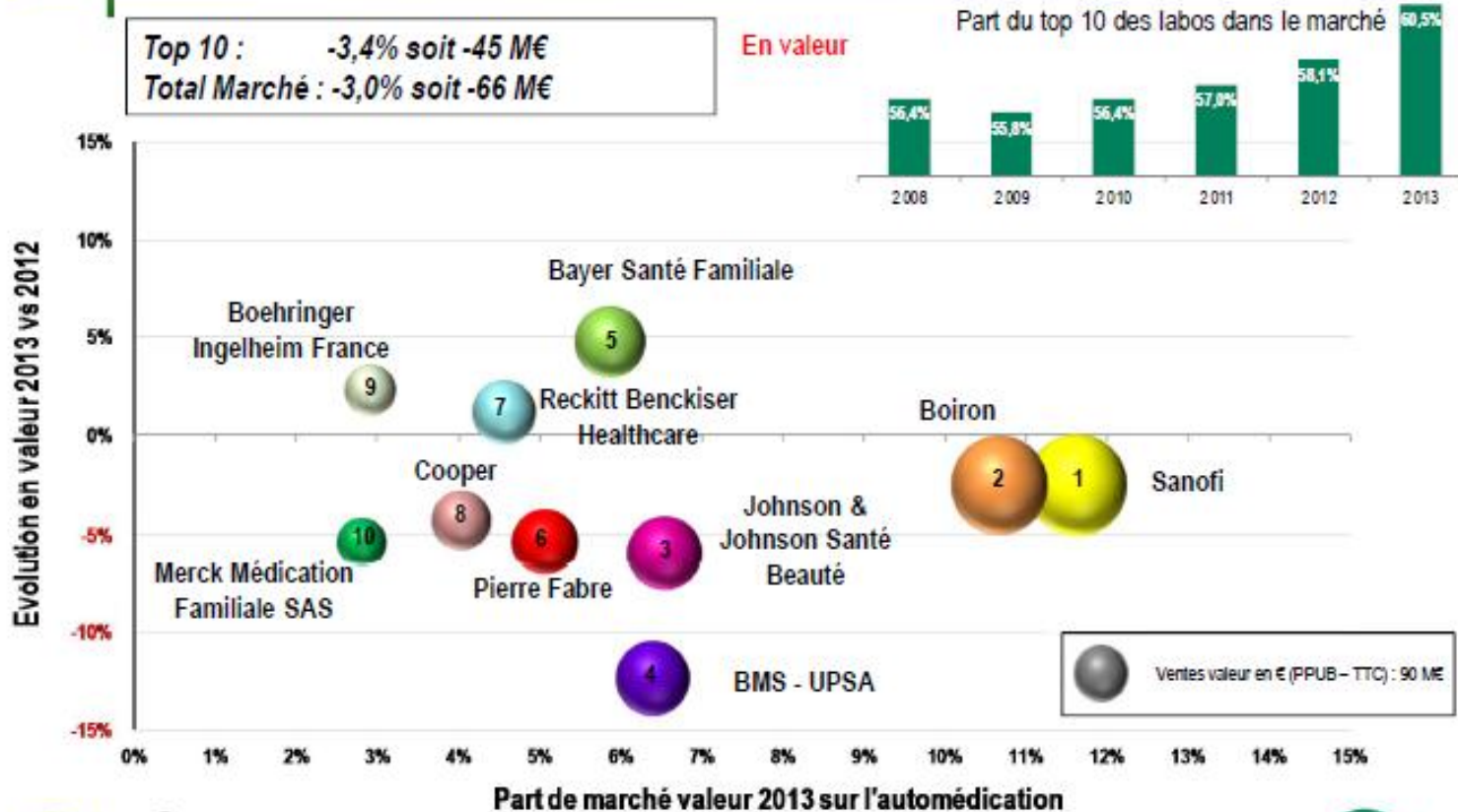
Classement sur les ventes valeur en automédication en € (PPUB – TTC)



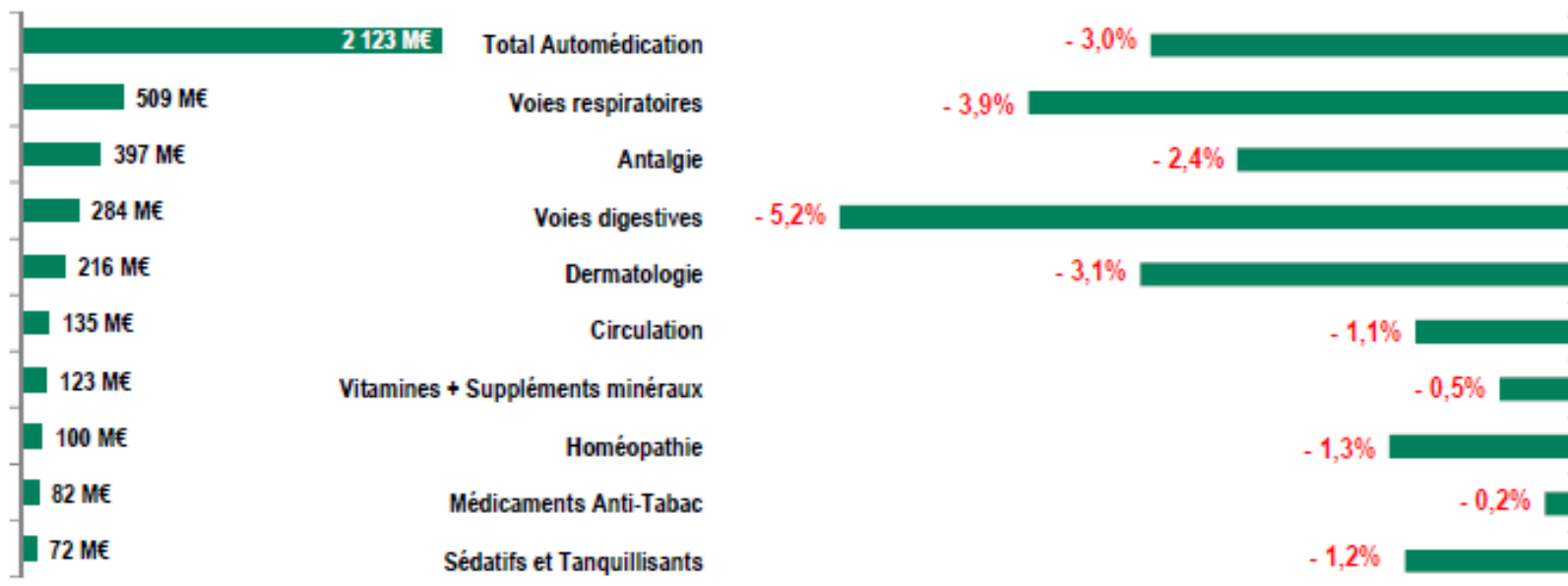
Top 10 : -3,4% soit -45 M€
Total Marché : -3,0% soit -66 M€

En valeur

Part du top 10 des labos dans le marché

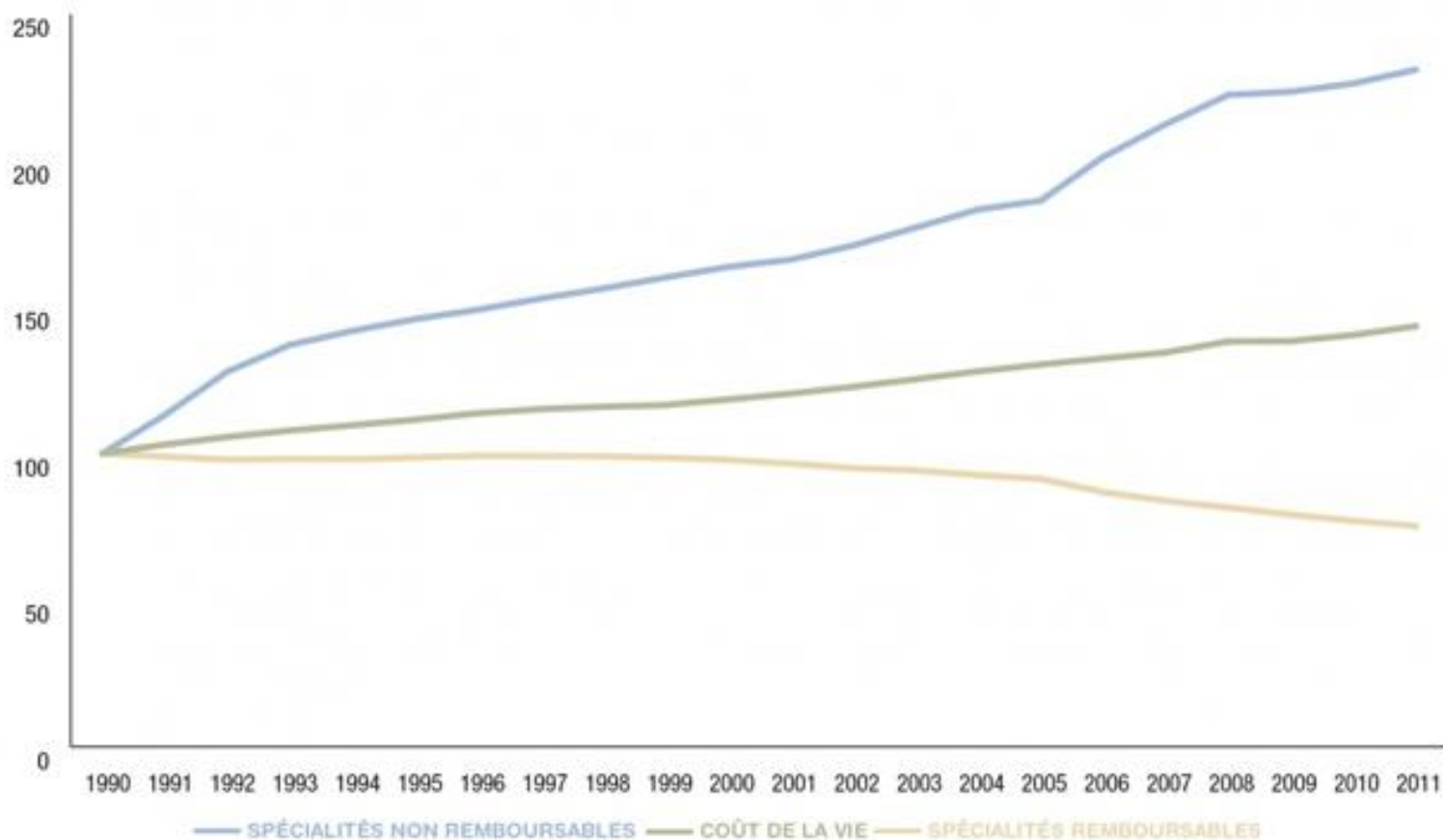


Laboratoires concernés
Laboratoires spécialisés
Big Pharma qui se diversifient



51 INDICE DES PRIX À LA CONSOMMATION⁽¹⁾ : COÛT DE LA VIE, SPÉCIALITÉS REMBOURSABLES ET NON REMBOURSABLES (base 100 en 1990)

Source : Insee.



(1) En moyenne annuelle.

Stratégie de développement de médicaments d'innovation incrémentale (« me too »)

- Médicaments chimiquement différents (mais très proches) conçus non pas en fonction des attentes des consommateurs, mais directement à partir des caractéristiques d'un produit concurrent, généralement leader sur son marché saturé = blockbusters de soins primaires
- Modèle économique en **perte de vitesse** car
 - « n'apporte rien de nouveau » (Prescrire)
 - Problèmes de **PI** dans certains pays
Ex: anti-cancéreux Imatinib (Glivec[®])
Brevet de 1993 sur le PA
Brevet de 1998 sur une nouvelle formulation du PA contesté en Inde.
En 2006 jugement : « *une firme pharmaceutique ne peut se prévaloir de l'exclusivité d'un nouveau brevet sur une molécule si la revendication consiste en une variation mineure d'une formulation précédente* ».
 - **Arrêts de développement** ou de commercialisation récents très coûteux



– Arrêts de développement de molécules majeures

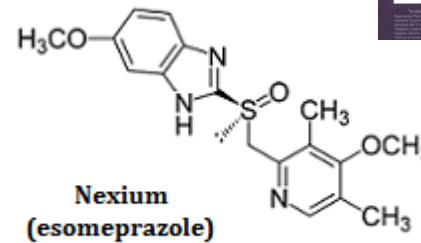
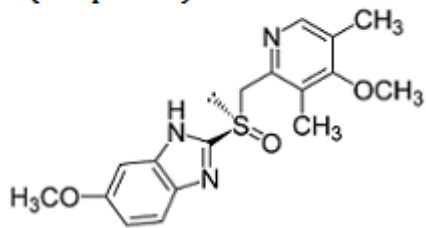
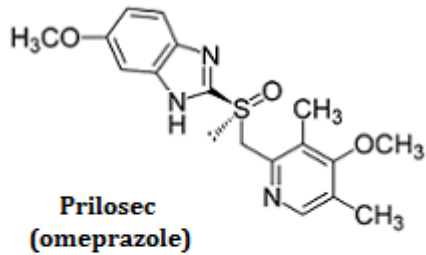
Ex: Pfizer rate sa nouvelle molécule vedette = **82 décès lors des essais d'un nouvel anticholestérol.** = coût 800 millions de \$

« Le torcetrapib, médicament contre le cholestérol, devait être *«l'un des développements les plus importants de notre génération»*, proclamait le boss de Pfizer, Jeffrey Kindler, vendredi dernier. Depuis ce week-end, c'est surtout l'un des plus gros accidents industriels de ces dernières années pour une firme pharmaceutique, et une preuve supplémentaire de la dépendance de ces entreprises à quelques produits vedettes. Suite à plusieurs décès pendant les essais cliniques, le torcetrapib a été arrêté net, et le cours de l'action de l'américain, numéro 1 mondial de la pharmacie, a dévissé de plus 12 % hier à New York. La nouvelle est tombée dès samedi matin, avec la confirmation de 82 décès parmi les 15 000 patients enrôlés dans une étude comparant la molécule à une autre plus ancienne, soit 60 % de plus que dans le groupe témoin. ...

S'il est fréquent qu'un médicament soit abandonné avant sa mise sur le marché, il est plus rare qu'il touche une molécule aussi stratégique : le torcetrapib devait à terme remplacer le Lipitor, l'une des pilules les plus vendues au monde. Dans les comptes de Pfizer, ce seul médicament compte pour 12 milliards de dollars de son chiffre d'affaires, soit 24 % du total. Or il doit tomber dans le domaine public, et donc subir la concurrence des génériques à partir de 2011. »

Libération 05/12/2006

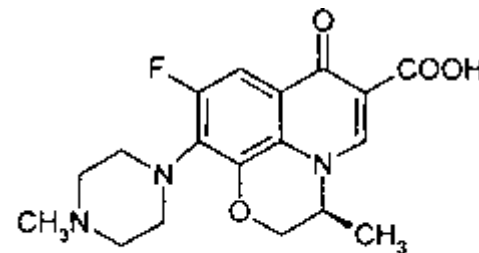
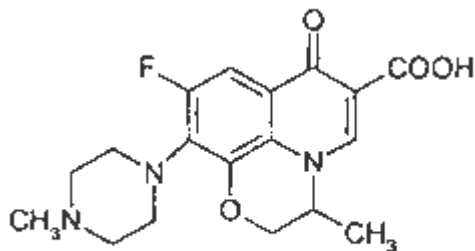
Stratégie de développement de médicaments « me too »



Racémique

isomère Levogyre

Mêmes activités, Indications, modes d'administration, formulations gastrorésistantes et risques d'interactions médicamenteuses.



ofloxacino

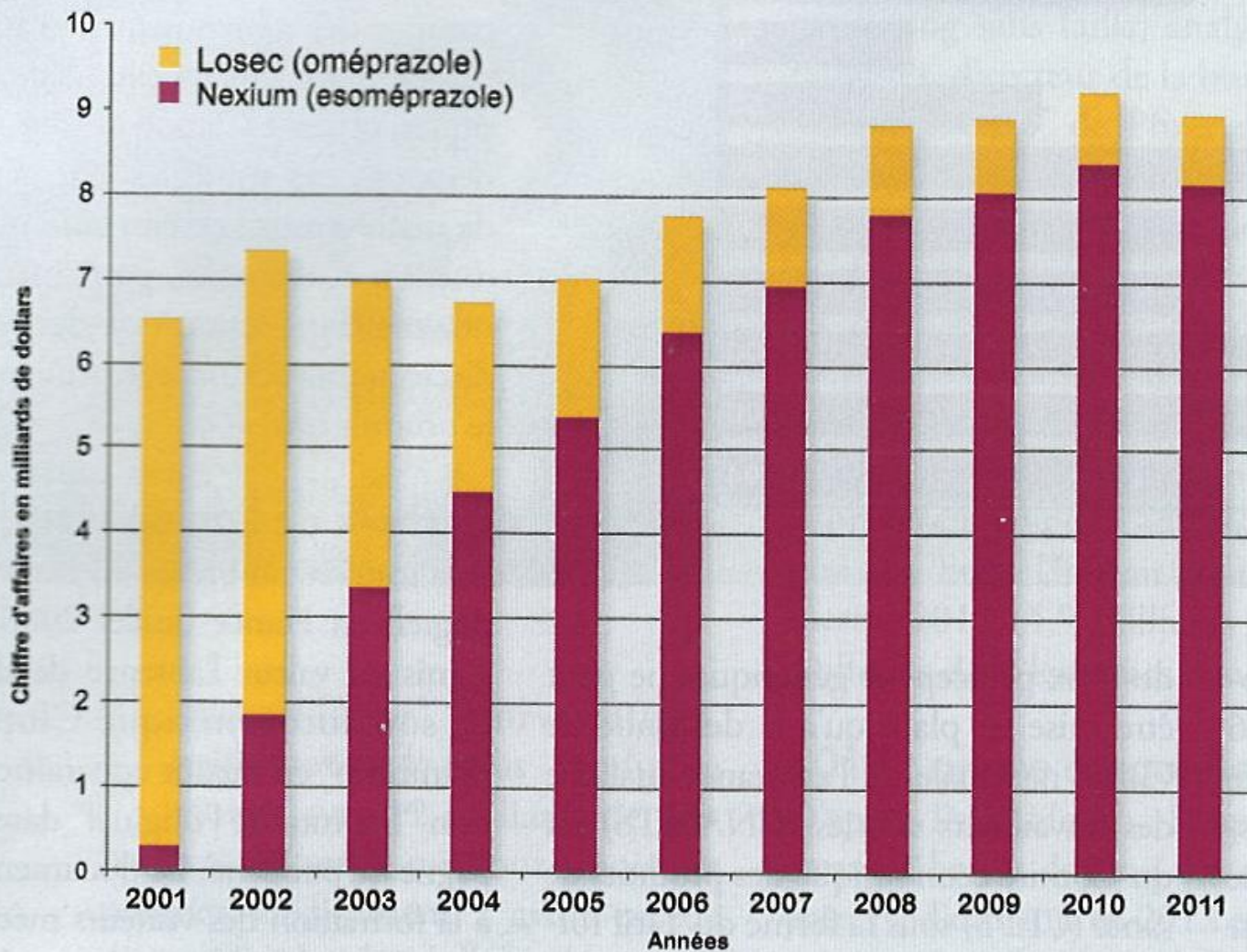
levofloxacino o S-(-)-ofloxacino

Racémique

isomère Levogyre

Activité 2 fois plus faible et toxicité plus importante du racémique car isomère dextrogyre est 2 fois moins actif que l'isomère Levogyre

Part de marché des princeps d'oméprazole et ésoméprazole dans le monde



Médicaments innovants leaders, de rupture (« breakthrough »)



Drug development in the fast lane: FDA approaches to expedited approval.

	Fast track	Accelerated approval	Priority review	Breakthrough therapy
Eligibility	A drug that treats a serious condition and for which nonclinical or clinical data demonstrate the potential to address an unmet medical need.	A drug that treats a serious condition, provides meaningful therapeutic benefit over available therapies and demonstrates an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit.	A drug that offers major advances in treatment over existing therapies or provides a treatment where no adequate therapy exists.	A drug that treats a serious condition and for which preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement over available therapies.
Designation	Can be requested at any time; FDA has 60 days to respond.	No formal process.	Requested at time of new drug or biologic application submission; FDA has 45 days to respond.	Can be requested at any time after investigational new drug application; FDA has 60 days to respond.
Clinical development	Earlier and more frequent communication.	Conditional approval granted using surrogate endpoint(s) from phase 2 trials or interim phase 3 data; confirmatory trials with hard clinical endpoints required.	Standard.	Abbreviated or condensed development, with earlier and more frequent communication and delegation of senior reviewers and a cross-disciplinary review team.
Review process	Option for rolling data submission; standard review after last data submitted.	Data submitted in one package; standard ten-month review.	Data submitted in one package; review time shortened to six months.	Data submitted as they are accumulated; review time shortened.
Established	1988	1992	1992	2012

Le Cas Sovadi[®] : La solution française

Prix réglementé et Enveloppe fermée

W + (20% et +) => 70%

W + 10%-20% => 60%

W +10%=> 50%

W

2014 : 450 M€

2015 : 700M€

(PHFT net de remises)

- Enveloppe fermée avec reversements progressifs limités à 15% du CA HT et hors remises
- **Mécanisme approuvé par les parlementaires** qui a diminué la pression médiatique autour du prix de Sovaldi[®]
- Un montant raisonnable compte tenu du prix des produits et de la population cible

Mais...

- Un mécanisme rigide et difficilement reproductible
- Ne règle pas le problème des nouveaux produits innovants et chers

Table 1. Drugs with Breakthrough-Therapy Designations Announced as of September 30, 2013.*

Investigational Drug Designated as Breakthrough Therapy	Indication	Sponsor	Date Announced
Ivacaftor	Cystic fibrosis	Vertex	January 6, 2013
Ivacaftor–lumacaftor combination	Cystic fibrosis	Vertex	January 6, 2013
LDK378	Metastatic non–small-cell lung cancer	Novartis	March 15, 2013
Ibrutinib	Mantle-cell lymphoma, Waldenström’s macroglobulinemia, chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma	Pharmacyclics	April 8, 2013†
Palbociclib	Breast cancer	Pfizer	April 10, 2013
Lambrolizumab	Advanced melanoma	Merck	April 24, 2013
Daclatasvir–asunaprevir–BMS-791325 triple combination	Chronic hepatitis C	Bristol-Myers Squibb	April 25, 2013
SD-101	Epidermolysis bullosa	Scioderm	April 29, 2013
Daratumumab	Multiple myeloma	Janssen	May 1, 2013
ABT-450/r–ABT-267–ABT-333 triple combination	Genotype 1 hepatitis C	AbbVie	May 6, 2013
Obinutuzumab	Chronic lymphocytic leukemia	Genentech	May 15, 2013
Sebelipase alfa	Lysosomal acid lipase deficiency	Synageva	May 20, 2013
Asfotase alfa	Hypophosphatasia	Alexion	May 28, 2013
Serelaxin	Acute heart failure	Novartis	June 21, 2013
Drisapersen	Duchenne’s muscular dystrophy	GSK	June 27, 2013
Sofosbuvir–ledipasvir combination	Hepatitis C	Gilead	July 25, 2013
Bimagrumab	Sporadic inclusion-body myositis	Novartis	August 20, 2013
Amifampridine phosphate	Lambert–Eaton myasthenic syndrome	Catalyst	August 27, 2013
Entinostat	Advanced breast cancer	Syndax	September 11, 2013
Ofatumumab	Chronic lymphocytic leukemia	Genmab and GSK	September 13, 2013
Volasertib	Acute myeloid leukemia	Boehringer Ingelheim	September 17, 2013
Alectinib	Advanced non–small-cell lung cancer	Roche	September 23, 2013

* Some sponsors do not publicly announce the receipt of a breakthrough-therapy designation.

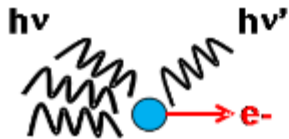
† Multiple breakthrough-therapy designations were announced.

Ex de société française Société de nanotechnologie (innovation de rupture)

Développement de nanoparticules d'hafnium (DM de classe III)
 pour le traitement local du cancer sous l'action de la radio thérapie
 Business model très favorable / médicament:
 cout et risque moindre (temps de développement, réglementaire...)

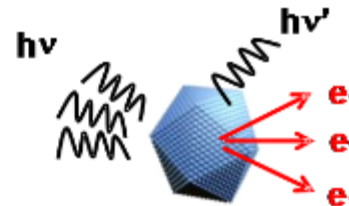
Radiothérapie conventionnelle



L'interaction du rayonnement avec les molécules d'eau (de faible densité électronique) génère un nombre limité d'électrons



Radiothérapie avec NanoXray

L'interaction du rayonnement avec les nanoparticules d'oxyde d'hafnium (de densité électronique élevée) génère un nombre important d'électrons

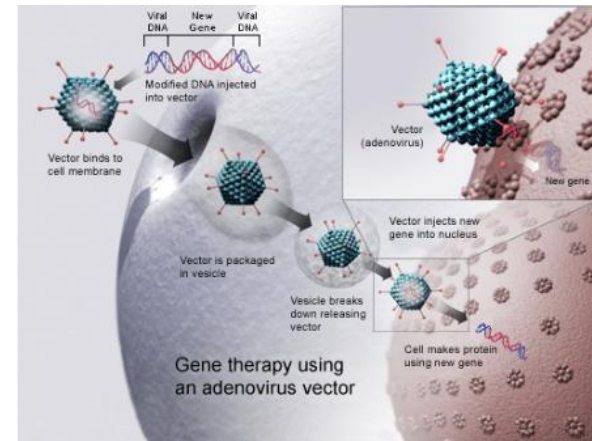


- $h\nu$ photon incident avec une énergie $E=h\nu$
- $h\nu'$ photon avec une énergie $E'=h\nu'$ (réduite par rapport à l'énergie incidente : $E'<E$)
- e^- électron possédant une énergie cinétique élevée
-  molécule d'eau
-  nanoparticule d'oxyde d'hafnium

x

Stratégie de développement de médicaments: médicaments de **spécialisation**

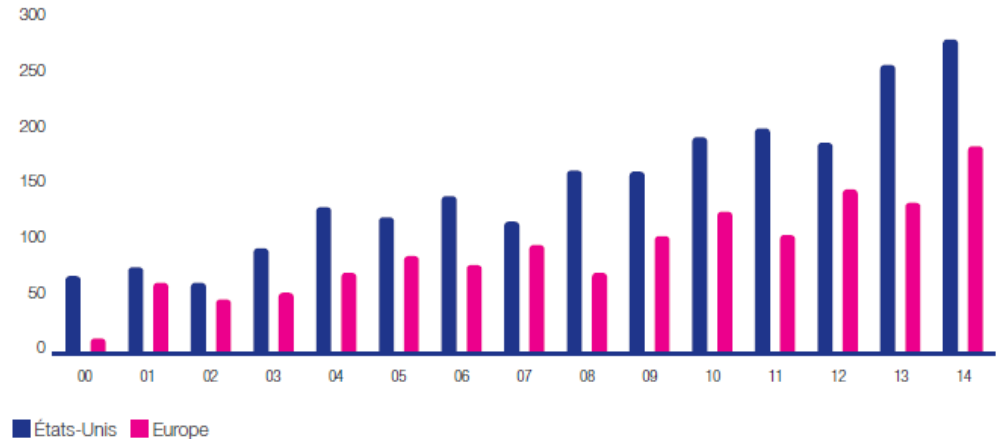
- **Médecine personnalisée:** ex Herceptine (1990) Trastuzumab = anticorps monoclonal murin humanisé IgG1 réagissant contre les récepteurs HER2-Neu surexprimés par les cellules mammaires cancéreuses chez environ 20% des malades traités pour cancer du sein.
 - Médecine stratifiée (ex: trastuzumab)
 - Vaccination anti tumorale= injection au patient de ses propres cellules traitées pour qu'elles expriment des Ag spécifiques aux cellules tumorales
 - Thérapie génique= modification du génome (ADN ou ARN)
Ex Glybera efficace contre la LPLD (déficit en LPL)
 - Dépistage génique
 - Ingénierie tissulaire = reconstruction des tissus



Stratégie de développement de médicaments: médicaments de **spécialisation**

- Destinées aux **maladies rares/orphelines** = **PRIORITE**
 - maladie qui atteint moins d'une personne sur 2000.
 - + de 7000 maladies rares identifiées,
 - 3 millions de personnes touchées en France (30 millions dans l'UE).
 - Pas de traitement généralement (d'où orpheline)
 - 80% d'origine génétique

45 Nombre de désignations orphelines accordées par les agences européenne (EMA) et américaine (FDA)



L'oncologie sera l'un des domaines phare des médicaments orphelins.

Sur les 470 produits ayant obtenu la désignation orpheline en 2014, 130 – soit 27 % du total – sont

dans le champ de l'oncologie, avec des indications destinées à la prise en charge de cancers particulièrement agressifs comme les cancers du pancréas et du cerveau.

46 Désignations orphelines accordées en 2014 dans le domaine de l'oncologie

	Europe	États-Unis	Nouveaux cas en France
Cancer du pancréas	2	14	10 000 cas/an ⁽¹⁾
Glioblastome ou gliome (cancer du cerveau)	6	9	2 400 cas/an ⁽¹⁾ (glioblastome) 2 000 cas/an ⁽¹⁾ (gliome malin)
Cancer des ovaires	1	7	4 500 cas/an ⁽¹⁾
Mésothéliome (cancers de la plèvre, du péritoine, du péricarde)	2	3	800 cas/an ⁽²⁾
Myélome multiple		5	5 000 cas/an ⁽³⁾

(1) Les chiffres d'incidence proviennent du rapport de l'INCa. 2013.

(2) Programme national de surveillance du mésothéliome. 2013.

(3) Chiffre INCa 2010.

Stratégie de développement de médicaments destinées aux **maladies rares**

- **Incitations financières** = statut dérogatoire de « médicament orphelin », qui, depuis 1983 aux Etats-Unis et 2001 en Europe, garantit une
 - exclusivité commerciale de 10 ans (7 ans aux US) + 2 ans si développement pédiatrique associé
 - procédure d'enregistrement centralisée
 - exemption de redevance80 AMM obtenues ds l'UE avec statut médicaments orphelins depuis 2000
- **Laboratoires dits experts** concernés
 - 1. Laboratoires de biotechs: Genzyme...
 - 2. Big pharma
 - Stratégie de Novartis =maladie rares sont des modèles d'études pour des ma conventionnelles. Ex: Benlysta dans le lupus érythémateux systémique
 - Pfizer = maladies rares étudiées en 1ere intention
 - Stratégie de Sanofi = rachat de Genzyme



Stratégie de développement de médicaments destinées aux **maladies négligées**

Groupe d'infections tropicales qui sont particulièrement endémique dans les populations à faible revenu dans le développement des régions d'Afrique, d'Asie et les Amériques.

500 000 à 1 million de décès / an > VIH-sida.

- = 37/850 (4%) nouveaux médicaments ou vaccins autorisés dans le monde
4/336 nouvelles molécules (1%)
pour 11% des maladies négligées



• Incitations

- **en terme d'image** car détérioration de l'image des labos pharmaceutiques (39) liées au procès de Prétoria contre l'état sud africain
- **financières** sur le Principe « pas de profit pas de perte ».

• **Labos:** ex de Sanofi (fexinidazole sur la trypanozonose) et GSK (albendazole contre la filariose et l'onchocercose)

• **Autres acteurs** = DNDI, Fondation Bill Gates, Wellcome Trust, Medecins sans frontières = cofinanceurs (3/4 des financements)

• Avenir + positif =

- Déclaration de Londres = engagement à fournir 14 milliards de traitements pour éradiquer ou contrôler 10 des maladies tropicales les plus dangereuses.
- Changement de mentalités des investisseurs
- Plus de Solvabilité de certains habitants des pays en voie de développement
- Investissements de big pharma (Sanofi, Novartis..)



Stratégie de développement de médicaments de **spécialisation: idéal**

- Molécule innovante déclinée dans d'autres applications = **multibuster**, molécule répartie sur plusieurs axes thérapeutiques.

Ex: indications de Mabthera (rituximab) Roche -
maladies autoimmunes

- scléroses multiples
- lymphomes non Hodgkin
- lymphomes
- arthrite rhumatoïde.

⇒ Rentabilisation des efforts de R&D

Nouvelles Stratégies de développement de médicaments: médicaments de **spécialisation**

= médecine personnalisée=



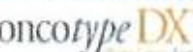











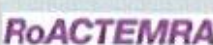














- **Traitement des causes**

- Traitement des symptômes des maladies

Théranostique

Nanotechnologies

Stratégies de partage des risques avec payeurs

Traitement	Pays	Société	Indication	Critères
 LUCENTIS RANIBIZUMAB INJECTION		Novartis	DMLA ¹	NHS paie pour 14 traitements, Novartis paie pour les autres injections nécessaires
 oncotype DX		Genomic Health	Risque de récurrence du cancer du sein	Le test est remboursé pendant 18 mois - si le nombre de femmes recevant une chimiothérapie dépasse un seuil fixé, l'assureur bénéficie d'un prix inférieur
 ERBITUX [®]		Merck-Serono	Cancer du côlon	Remboursement du traitement pour les patients qui n'y répondent pas (la tumeur se stabilise après six semaines de traitement)
 Nexavar sorafenib / sorafenib		Bayer	Cancer du rein	50% de réduction sur le premier mois de traitement pour les patients qui n'y répondent pas (progression de la maladie)
 IRESSA		AstraZeneca	CPNPC ²	Offre illimitée du traitement pour les paiements fixés à l'avance
 Tasigna		Novartis	LMC ³	Remboursement du premier mois de traitement pour les patients qui n'y répondent pas (progression de la maladie)
 Tracleer		Actelion	HTAP ⁴	Réduction du prix en fonction du taux réel de mortalité (en comparaison avec les taux prévus)
 RoACTEMRA [®]		Roche	PR ⁵	Le prix sera réduit pendant 2 ans; Price will be reduced for 2 years; la couverture étant basée sur les données de sécurité
 Yondelis [®]		PharmaMar	STM ⁶	Le NHS paie les 5 premiers cycles de traitement, les cycles suivants sont payés par PharmaMar
 SPRYCEL		BMS	LMC ³ / LAL ⁷	50% de réduction sur le premier mois de traitement pour les patients qui n'y répondent pas (progression de la maladie)
 Tarceva		Roche	CPNPC ²	Égaliser les coûts totaux du traitement avec un élément de comparaison
 Actonel		P&G/Sanofi	Ostéoporose	Les sociétés couvrent les dépenses pour traiter le patients en cas de fractures
 Risperdal		Janssen-Cilag	Schizophrénie	Subventions entièrement bloquées jusqu'à ce que Janssen a fourni la preuve de la baisse des frais d'hospitalisation à partir d'une étude de 12 mois
 myfortic SANDIMMUN Optoral		Novartis	Transplantation rénale	Rembourser le coût du traitement si le patient perd le rein d'un donneur
 PROSCAR		Merck Frosst	HBP ⁸	Remboursement intégral si les patients nécessitent une intervention chirurgicale après 1 an de traitement

1) Dégénérescence maculaire liée à l'âge

2) Cancer du poumon non à petites cellules

3) Leucémie myéloïde chronique

4) Hypertension artérielle pulmonaire

5) Polyarthrite rhumatoïde

6) Sarcome des tissus mous

7) Leucémie aigue lymphoblastique

8) Hypertrophie bénigne de la prostate

MODELE ECONOMIQUE des Big pharma ⇒

Approche service liée à la connaissance du patient, de sa demande et de ses besoins



- **Connaître et comprendre les patients** : filière Médico-marketing
Solution thérapeutique globale = la prévention, le diagnostic, la thérapeutique, le suivi et la surveillance du patient
- **Trouver les produits de biotech parmi les start-ups, la recherche publique, etc.** :
 - Recherche externalisée
 - Partenariat
 - Finance Fusion & Acquisition
- **Acheter ces produits pour les développer et les fabriquer**
- **Amener les produits au marché** : Market Access

MODELE ECONOMIQUE des sociétés spécialisées en recherche = connaissance de **l'offre de recherche**

- De la **Chimie pharmaceutique vers la biotechnologie** = mariage entre la science et les nouvelles technologies.
- Evolution progressive car coût important

Offre de recherche = Big pharma + surtout **Start-up** car=
Externalisation du risque

Objectivité meilleure de l'évaluation des projets

⇒ **Médecine personnalisée.**

⇒ Diagnostic Moléculaire

⇒ Dispositifs Médicaux

1.4. Aides à la R&D

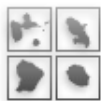
Moyens:

- Financements Recherche publique (ANVAR, Instituts Carnot..)
- Projets collaboratifs nationaux de recherche privée/publique
 - . Nationaux
 - . ANR
 - . pôles de compétitivité
 - . Européens
 - . PCRD
 - . IMI
- Politique fiscale (ex: Crédit impôt recherche)
- Politique sanitaire (maladies orphelines, maladies négligées)
- Association (ARC, Sidaction, AFM...)

Pôles de compétitivité du Domaine des biotechnologies et de la santé

Tableau de bord statistique

Site internet



Zone R&D
Décret

Président :
Jacquie Berthe
Directrice générale :
Emilie Royère

Activités

Projets


Vie des pôles

Agenda

→ Pôles mondiaux

	Lyonbiopôle
	Medicen Paris Region

→ Pôles à vocation mondiale

	Alsace BioValley
---	------------------

→ Pôles nationaux

	Atlanpole Biotheropies
	Cancer-Bio-Santé
	Eurobiomed
	Nutrition Santé Longévité



Domaines d'activités

- Biotechnologies / Santé

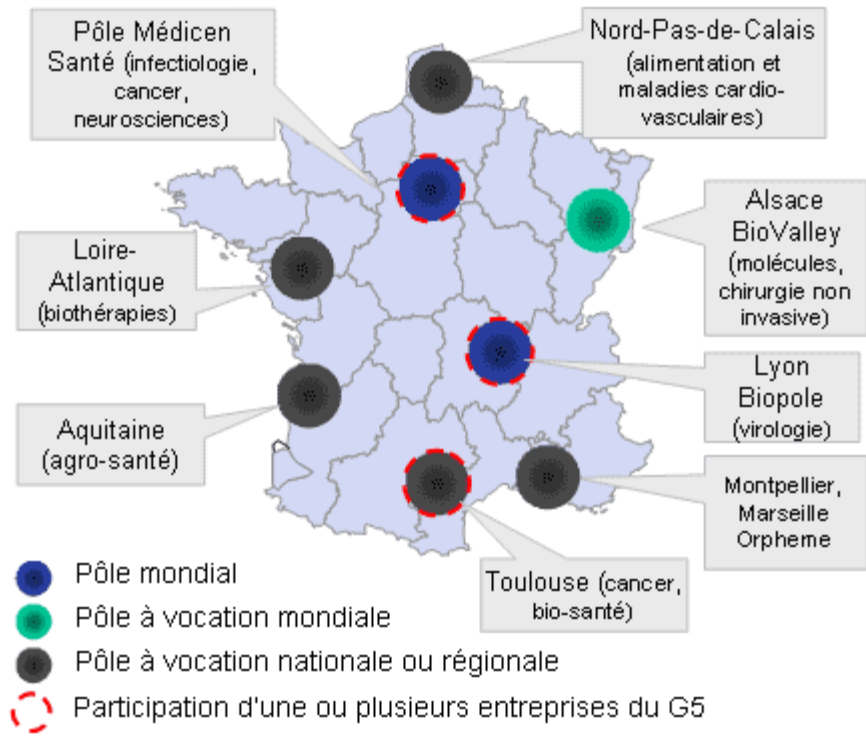
Thématiques principales

- Maladies infectieuses, tropicales et émergentes
- Maladies rares et orphelines
- Dispositifs médicaux (biomarqueurs, diagnostic)
- Immunologie et ses applications thérapeutiques
- Pathologies neurologiques, vieillissement et handicap

Membres actifs

- Entreprises : 101
- Recherche / Formation : 41
- Autres partenaires : 2

Liens Industries pharmaceutiques et pôles de compétitivité



Médicen Santé en Ile-de-France - Présidé par Servier avec la participation de Sanofi, d'Ipsen et du LFB

- Objectif : devenir, l'un des premiers centres mondiaux de recherche contre les pathologies du système nerveux, le cancer et les maladies infectieuses, et développer de nouvelles technologies à visées diagnostiques et thérapeutiques

Cancer-Bio-santé en Midi-Pyrénées - Participation du LFB, de Pierre-Fabre et de Sanofi-Aventis

- Spécialisé dans la lutte contre le cancer avec un pôle clinique de dimension internationale

- Objectif : développer des approches innovantes en nano-biotechnologies

Lyon-Biopole - Participation de Sanofi-Aventis
- Objectif : conforter Lyon comme l'un des leaders mondiaux en infectiologie (vaccins et diagnostic)

Initiative Médicaments Innovants

Développement de l'innovation biomédicale en Europe

UNE APPROCHE COLLECTIVE

IMI finance les partenariats publics-privés paneuropéens dans le domaine de la recherche biomédicale.

IMI = initiative unique de la Commission européenne et la Fédération des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA).

DE NOUVEAUX FINANCEMENTS POUR LA RECHERCHE

Budget total de 2 milliards d'euros couvrant la période 2008 - 2013

Commission européenne / Industrie pharmaceutique ⇒ 1 milliard d'euros chacun

DE MEILLEURS SOINS POUR LES PATIENTS

Maladies ciblées = cancer et les maladies cérébrales, inflammatoires, métaboliques et infectieuses.

Identifier des « goulots d'étranglement » dans le processus de R&D, tels que la pharmacovigilance, l'efficacité des médicaments, la gestion des connaissances, l'enseignement et la formation ⇒ découvrir et de développer plus rapidement de meilleurs médicaments pour notamment soigner les maladies négligées.

PRIORITE AUX PETITES ENTREPRISES

Aide à développer des produits plus rapidement, grâce à l'accès à une infrastructure, à des ressources et à du matériel communs.

L'EUROPE EN TÊTE

Améliorer et à renforcer la compétitivité et l'innovation de l'Europe.

ORGANISATION DE LA RECHERCHE PHARMACEUTIQUE FRANCAISE PRIVEE

Ex: G5 des laboratoires pharmaceutiques
IPSEN, Pierre Fabre, SERVIER, SANOFI-AVENTIS, LFB

Créer un Conseil de Santé, placé sous l'autorité du Président de la République
fixer des orientations stratégiques de la politique de santé + arbitrages du système de soins

S'assurer que la mise en oeuvre de la politique du médicament, permet de conserver et développer des sites de recherche et de production, créateurs d'emplois à forte valeur ajoutée en France.

Renforcer et améliorer la protection de la propriété intellectuelle, notamment pour les médicaments correspondant à des domaines stratégiques relevant de l'intérêt général.

Clarifier et harmoniser les priorités des organismes de recherche (*Inserm, CNRS, CEA, Inra, ...*) dans le cadre d'une politique pluriannuelle en sciences de la vie.

Instaurer une réelle procédure contradictoire s'agissant des avis et décisions des commissions chargées du médicament en permettant aux laboratoires de faire appel des avis et des décisions devant une commission de composition différente de la commission initiale.

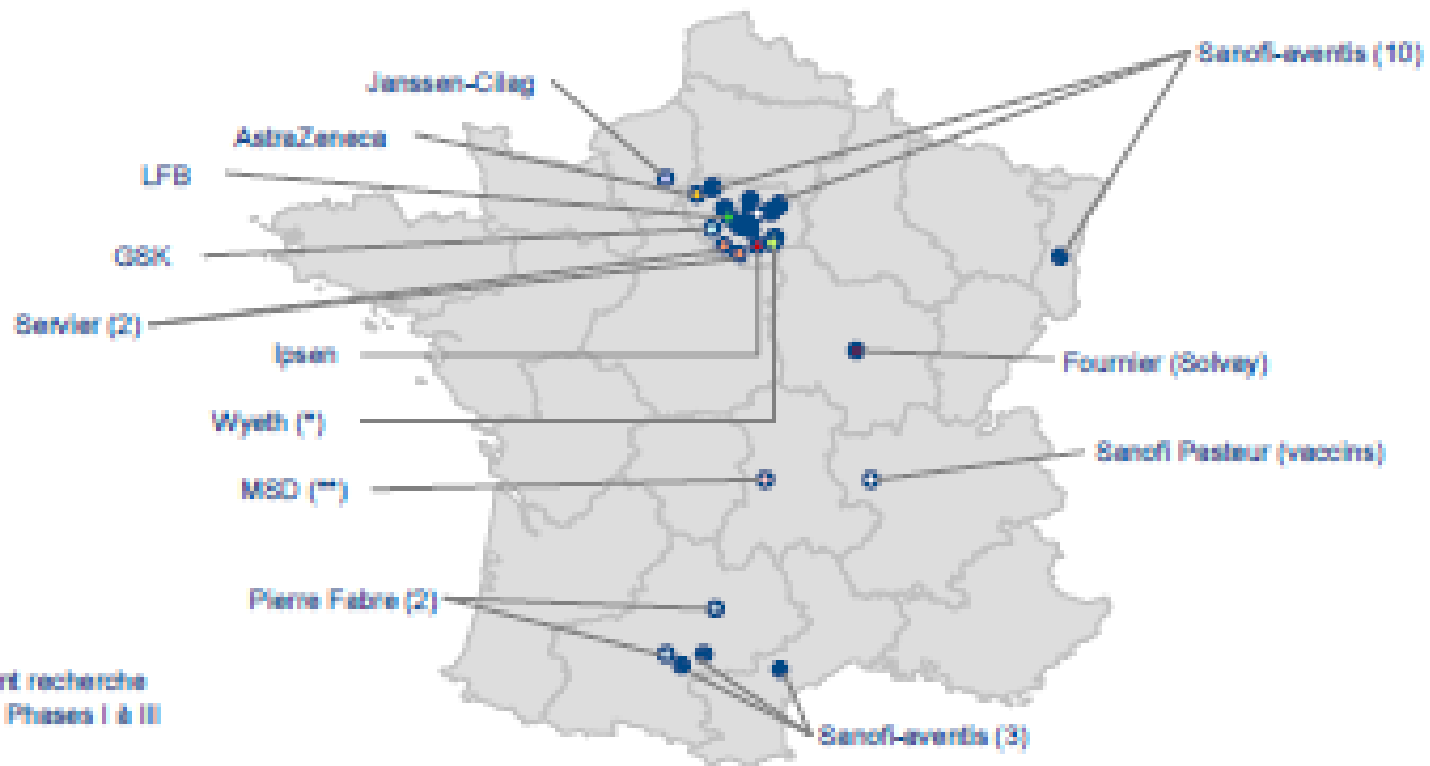
ORGANISATION DE LA RECHERCHE PHARMACEUTIQUE FRANCAISE: Liens



Moyens de l'aide à la recherche:

- Financements Recherche publique (ANVAR, Instituts Carnot..)
- Projets collaboratifs nationaux de recherche privée/publique (ANR, pôles de compétitivité) et européens (PCRD, IMI)
- Politique fiscale (ex: Crédit impôt recherche)
- Politique sanitaire (maladies orphelines, maladies négligées)
- Association (ARC, Sidaction, AFM...)

Les sites de recherche des laboratoires pharmaceutiques en France en 2007 (y compris l'activité vaccins)

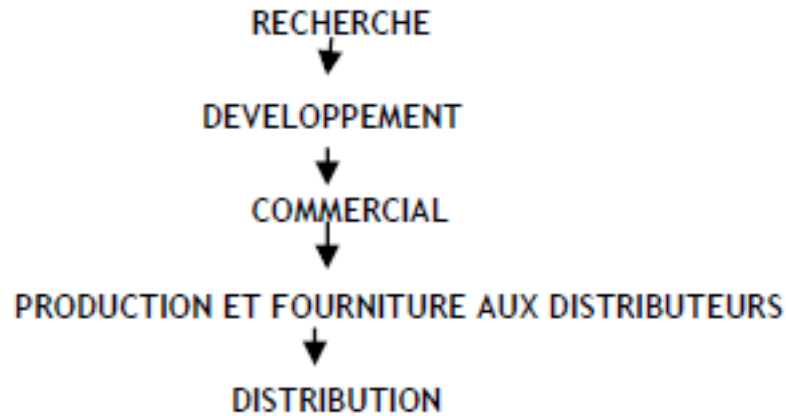


(*) : Principalement recherche clinique mais Phases I & III

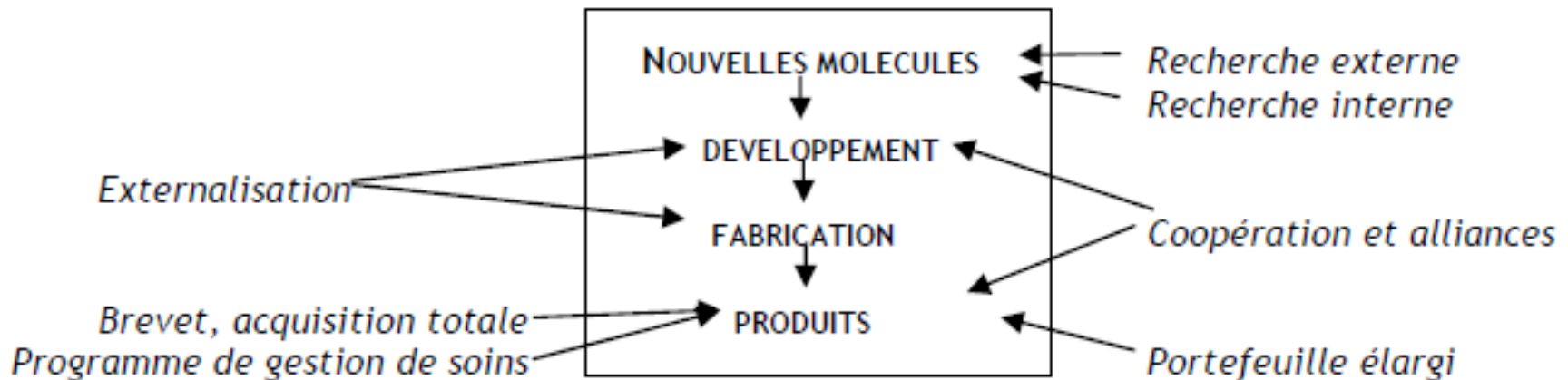
(**) : Toxicologie

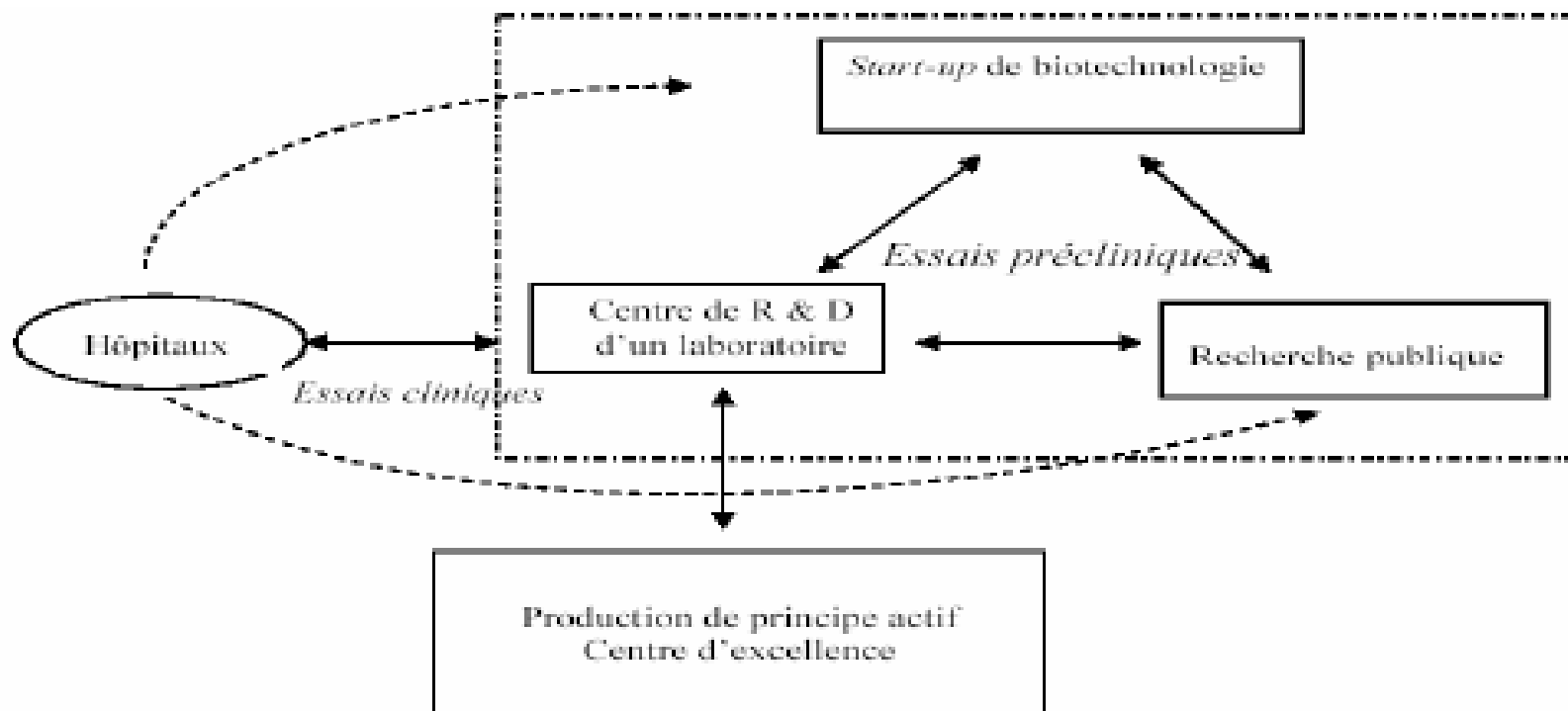
Voir aussi <http://www.ariis.fr/>

L'ANCIEN MODELE



LES NOUVELLES STRUCTURES GESTION PAR GRANDES REGIONS MONDIALES (USA, Europe, etc.)





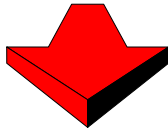
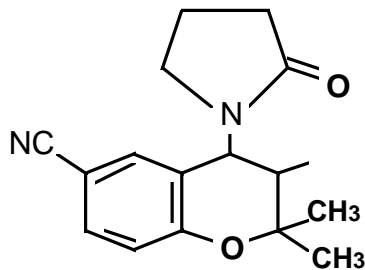
Module1:

Stratégies et projets de recherche dans l'industrie pharmaceutique

**1. Stratégies de recherche et les
enjeux**

**2. Phases du processus de recherche,
en intégrant les exigences d'entrée et
les objectifs du processus**

Objectifs de la R&D d'un médicament



- 1. Trouver et développer un médicament actif vis-à-vis d' :

- *un symptôme* : la fièvre
(Aspirine)
- *une entité* : le cancer
- *un comportement* : la violence
- *une dysrégulation* : le diabète
(Insuline)
- *une maladie* : l'hypercholesterolemie
Asthme, Alzheimer,
Infarctus du myocarde

2. Protection Industrielle

3. établir :

- l'**efficacité** du médicament
- la **sécurité**
- la **qualité** de la forme pharmaceutique

4 obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (**AMM**)
auprès des Autorités Compétentes = garantie / santé
publique

⇒ **Dossier CTD**

Moyens:

Respect des réglementations: **BPL, BPF, BPC**

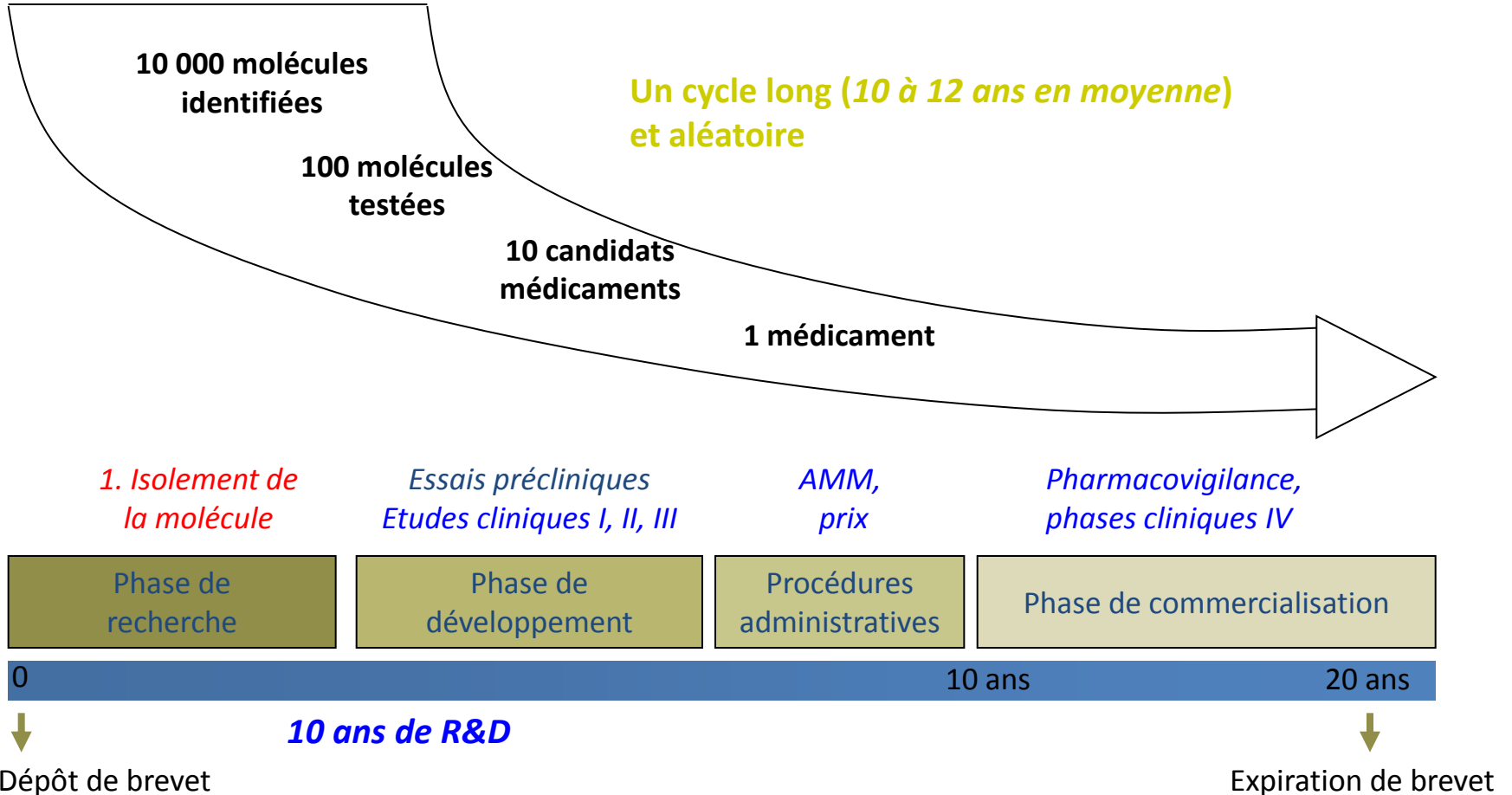
Respect des recommandations **ICH**

Dépôt du brevet = protection industrielle

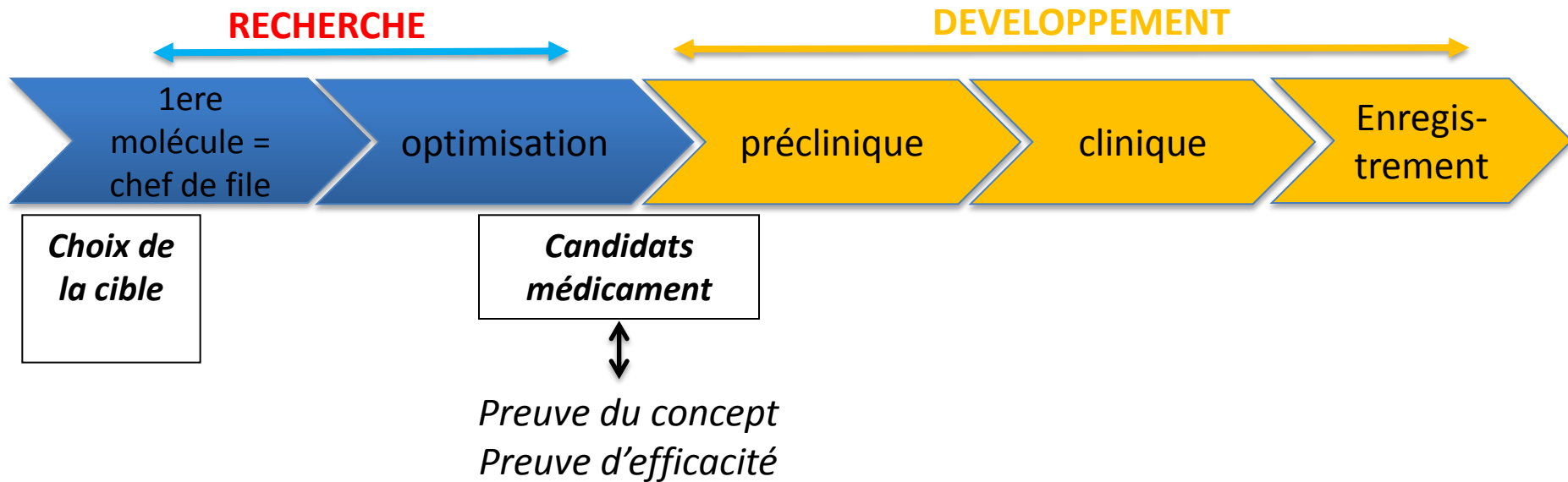
- Le brevet: un contrat entre la société et l'inventeur = besoin indispensable pour protéger l'innovation
- Durée légale = 20 ans - Durée effective = 8-12 ans
- Extension possible = CCP
- Les brevets peuvent couvrir:
 - le Principe Actif
 - un procédé
 - l'application particulière qui en est faite
 - les formes galéniques
 - les excipients utilisés
 - Une combinaison nouvelle de moyens connus pour l'obtention d'un résultat de produit industriel

Introduction

Genèse et industrie du médicament

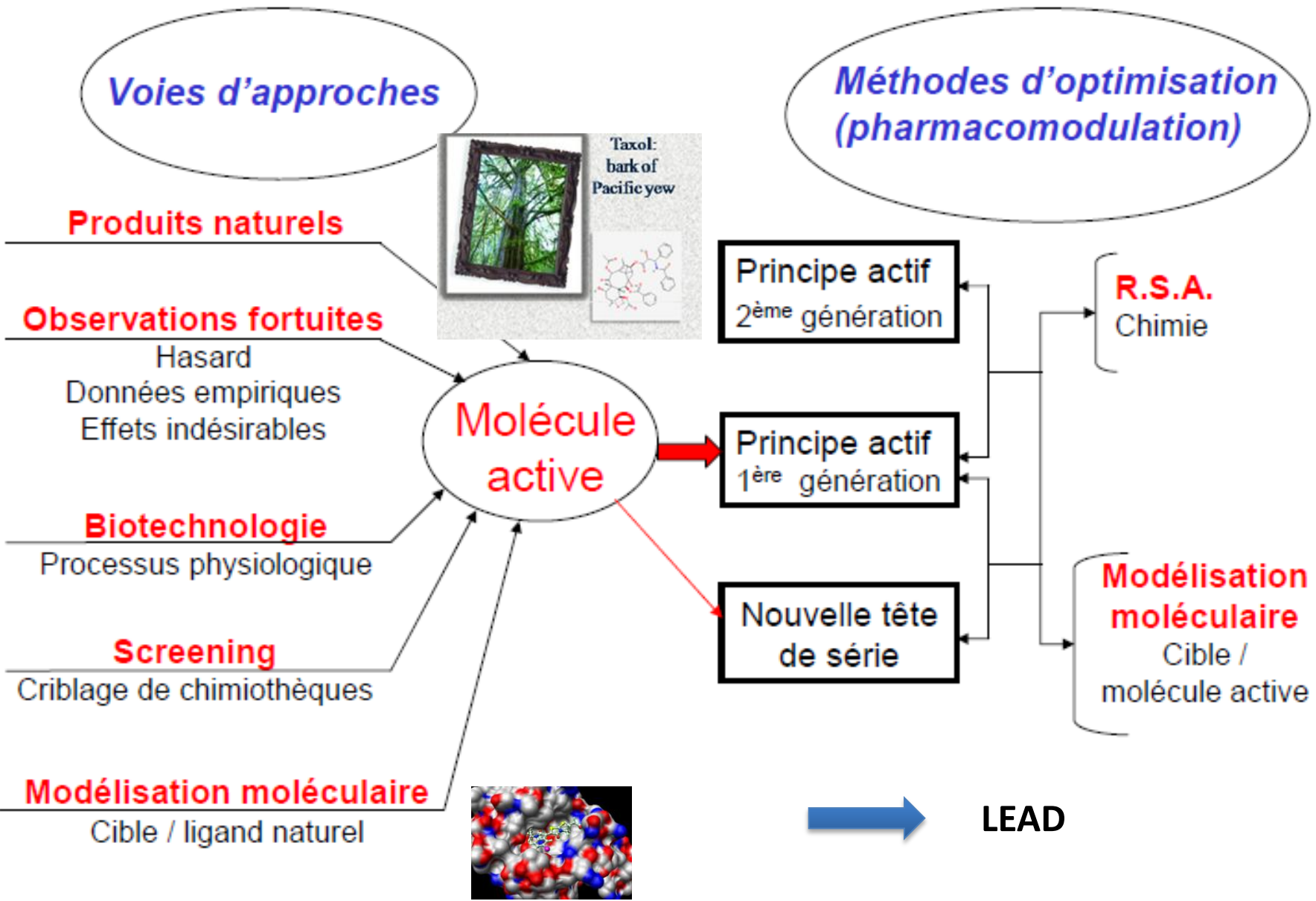


1. Phase de recherche de la substance active

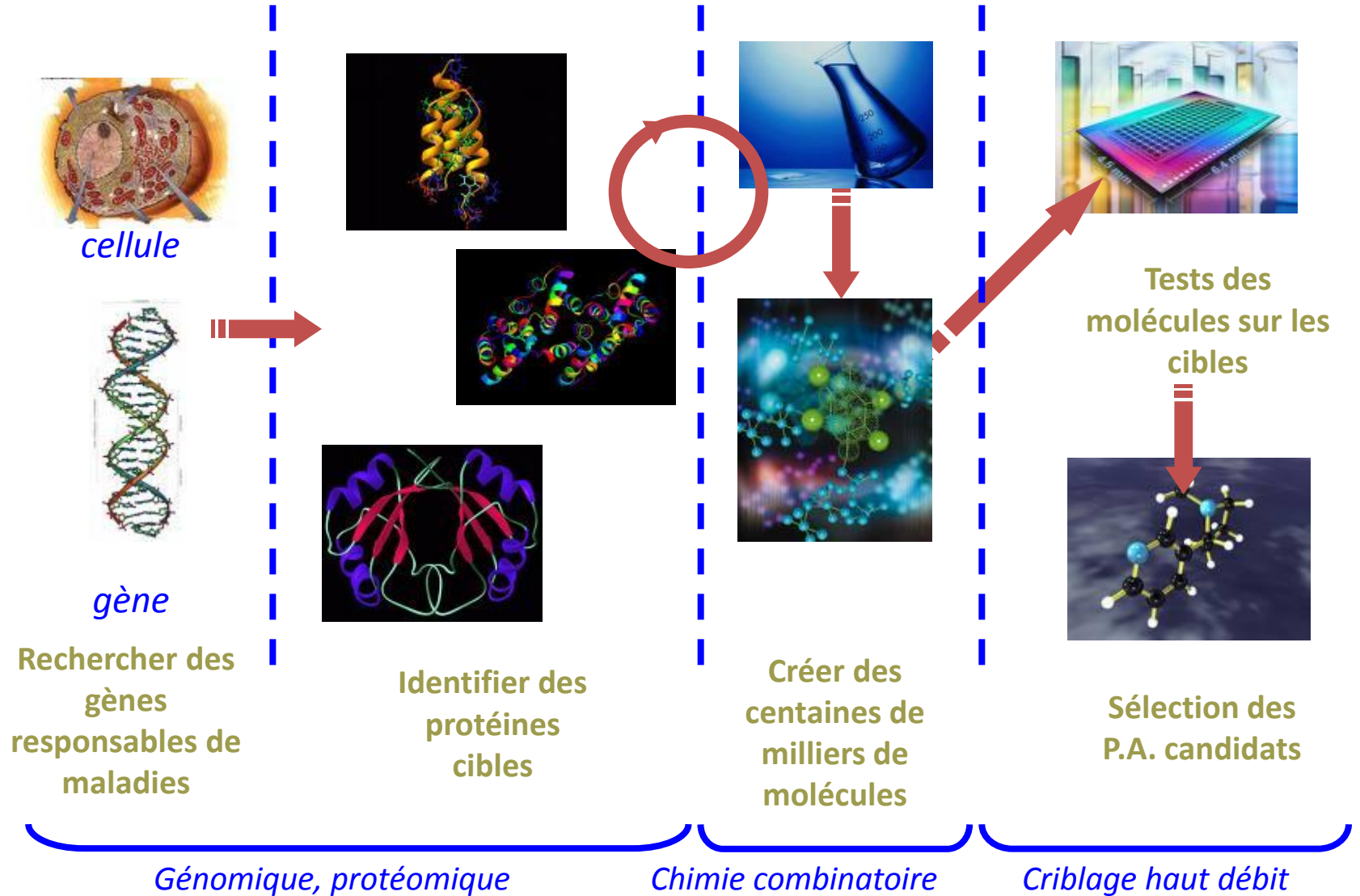


1.1. Recherche de la molécule chef de file = nombreuses stratégies

1.2. Optimisation d'un chef de file



Phase de recherche / nouvelles approches biotechnologiques



Pathologie X

Approche classique

Cible?

Criblage de molécules



Sélection de chefs de file



Identification d'un composé leader (modèles pathologiques)



Recherche clinique (grandes populations)



Mise sur le marché (utilisation à grande échelle, peu cher)

Biomédicament (Ac. monoclonal)

Identification de la cible



Production de l'anticorps



Efficacité de blocage (animaux « humanisés »)



Démarche de « théranostic » avec:

- Biomarqueur
- Criblage de la population cible

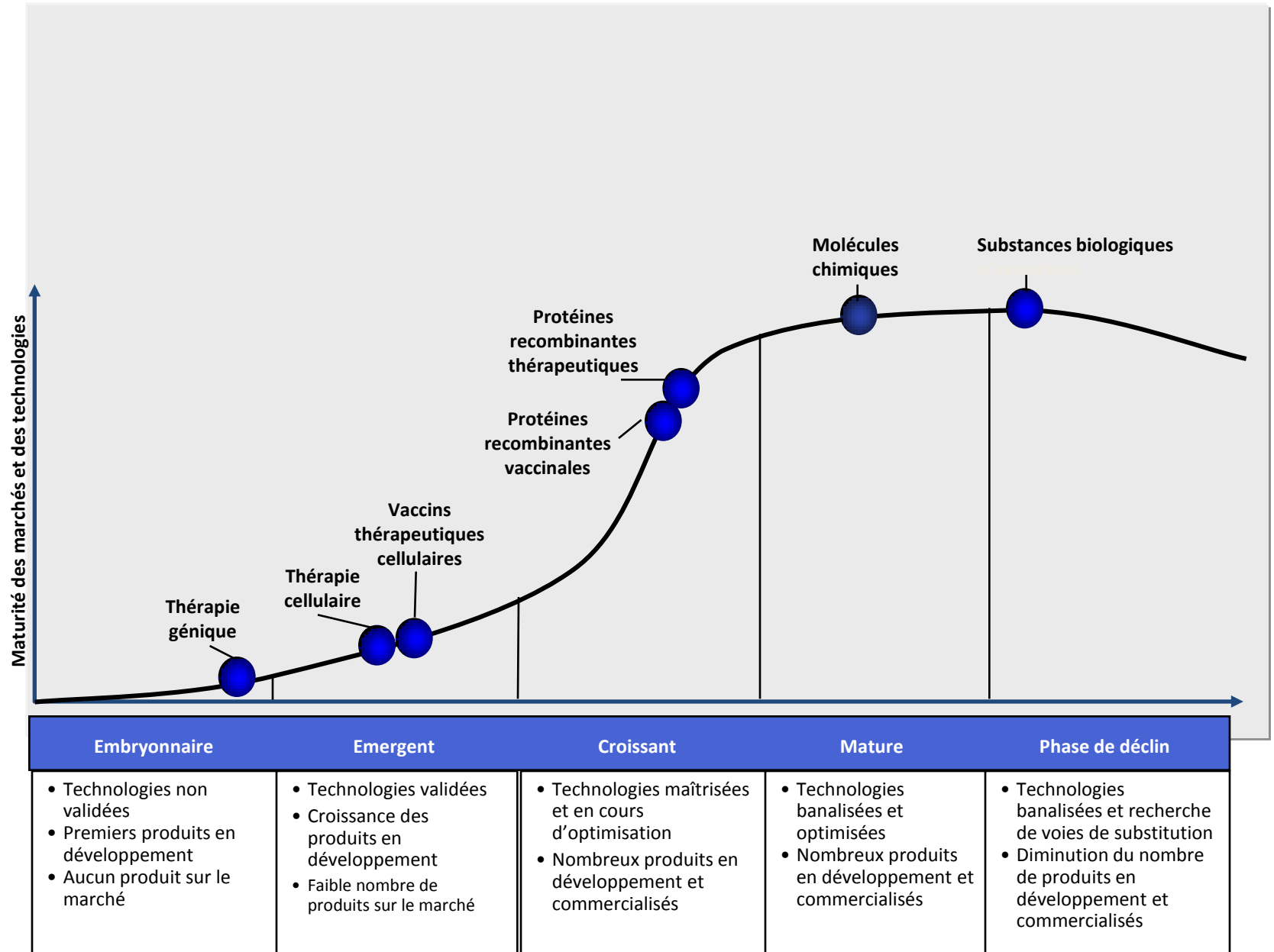


Essais cliniques

- Peu de malades
- Test immunologiques complémentaires
- Influence de la galénique



Mise sur le marché (malades ciblés, cher)



Introduction

Genèse et industrie du médicament

