

R&D

# Vers un modèle plus prédictif

*La R&D des laboratoires est en pleine mutation et des changements à la marge risquent de s'avérer insuffisants. Une refonte totale du modèle devrait bouleverser le processus de développement dans les années à venir.*



L'industrie pharmaceutique est à un tournant de son histoire. En matière de recherche et développement, les défis sont majeurs. Pour être plus efficaces et réduire leurs coûts, les laboratoires vont devoir, dans les années qui viennent, bouleverser un modèle sur lequel ils se reposent depuis des décennies... Les étapes à franchir sont nombreuses. La première est technologique. Pour le cabinet PriceWaterhouseCoopers<sup>1</sup>, le modèle traditionnel de R&D est dépassé. Si le nombre de nouvelles molécules autorisées par la FDA a enregistré une hausse au cours de l'année 2008, avec 24 autorisations (21 molécules chimi-

ques et 3 biologiques), contre 19 seulement en 2007 (graphique 1), la tendance à la baisse de la productivité de la recherche ne fait cependant aucun doute. Plusieurs raisons expliquent ce déclin de la productivité, notamment la nature des pathologies ciblées par les nouveaux médicaments, qui sont sans conteste plus complexes, plus rares. Un autre facteur a également son importance : aujourd'hui, quand un laboratoire commence à étudier une cible, l'information en sa possession repose sur la littérature existante, sur les brevets, sur des études animales : elle est donc souvent restreinte. Ce n'est en général qu'en phase II que des tests d'efficacité sont effectués sur l'homme. Ceci explique en partie pourquoi à peine plus de 10 % des molécules qui entrent en phase préclinique arrivent sur le marché et pourquoi les coûts sont si élevés. Le problème est d'autant plus préoccupant que cette baisse de la productivité s'inscrit dans un contexte de pertes de brevets majeurs. En 2008, IMS estimait la valeur des produits perdant leur protection à 20 milliards de dollars en 2009, 32 milliards en 2010, 31 milliards en 2011... De son côté, la société de recherche américaine Sanford C. Bernstein estime que la perte de chiffre d'affaires due aux génériques sera comprise entre 2 et 40 % pour les dix leaders mondiaux d'ici 2015<sup>2</sup>, une minorité d'entre eux seulement disposant d'un pipeline suffisant pour faire face à cette diminution de chiffre d'affaires.

Evolution du nombre d'entités chimiques et biologiques autorisées par la FDA

Graphique 1



## Une révolution en marche

Pour PriceWaterhouseCoopers (PWC), la conclusion s'impose : il faut un modèle plus prédictif, permettant de tester les molécules plus tôt, avant leur arrivée sur l'homme. Comment ? Grâce à une compréhension accrue du fonctionnement du corps humain et de la physiopathologie des maladies. De telles connaissances permettront en effet d'élaborer un « modèle mathématique complet des composants



DR

LE MODÈLE  
TRADITIONNEL DE  
R&D EST-IL DÉPASSÉ ?

moléculaires et cellulaires du corps humain – un homme « virtuel » – qui pourra être employé pour simuler les effets physiologiques d'interaction avec des cibles spécifiques, identifier quelles cibles ont une influence sur le déroulement de la maladie et déterminer quelle intervention est nécessaire (...). Grâce à ce modèle du futur, les chercheurs pourront « analyser les candidats médicaments dans une représentation digitale du corps humain, qui pourra être ajustée afin de refléter les variations génétiques et les caractéristiques de la maladie les plus courantes ». En d'autres termes, une partie des essais réalisés actuellement en clinique pourrait être réalisée en amont, sur un « homme virtuel », permettant d'évaluer plus tôt l'action de la molécule, son efficacité, ses

effets secondaires éventuels, les dosages et formules les mieux adaptés. Plusieurs organismes travaillent déjà à la construction de modèles de différents organes ou cellules, et des universités collaborent pour créer une représentation digitale du corps humain. Si les travaux en cours ne déboucheront sans doute pas avant 2020, la révolution est bien en marche. Bien sûr, les essais sur l'homme resteront indispensables, mais ils interviendront plus tard dans le processus. Les modèles du futur permettront de réduire le nombre d'études nécessaires, ainsi que le nombre de patients à enrôler. Ils aideront l'industrie à réaliser des économies substantielles : le temps de développement pourrait en effet être réduit dans des proportions conséquentes et le taux d'abandon divisé par deux. PWC prédit d'ailleurs un changement radical du processus de développement clinique : le schéma actuel, en place depuis des décennies, avec ses quatre phases de tests cliniques, pourrait ainsi devenir obsolète (graphiques 2 et 3).

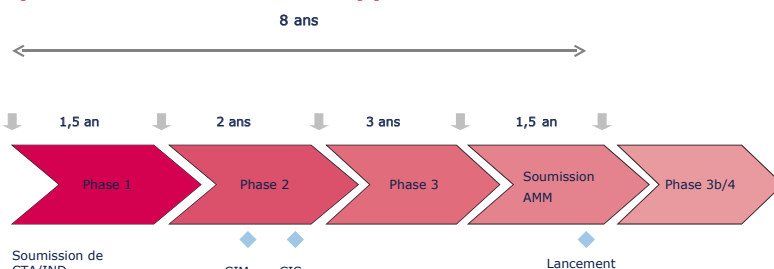
### Des « super-centres » cliniques en 2020

Et le changement attendu ne s'arrête pas là. Pour le cabinet de conseil, la collaboration de l'industrie avec ses différents partenaires va aller croissant. Laboratoires, payeurs, fournisseurs, organismes réglementaires et patients n'auront pas le choix : ils vont forcément devoir travailler en plus étroite collaboration. Tous partageront à la fois des infrastructures, mais aussi un accès aux données et aux résultats. Le système consistant à réaliser des essais sur des sites multiples, jugé inefficace, sera remplacé par l'avènement, d'ici 2020, de « super-centres » cliniques. Au nombre d'un ou deux par pays, indépendants de l'industrie et accrédités au niveau mondial par les organismes de réglementation, ils permettront de recruter les patients, d'organiser les essais, de collecter les données. Les échanges informatiques et le développement de dossiers médicaux électroniques permettront ce bouleversement. Là encore, rien d'utopique. La FDA et l'EMEA se sont déjà engagées dans cette voie et encouragent la création de formats communs pour le

transfert de données. En outre, de nombreux organismes travaillent à la simplification des standards utilisés pour l'échange de données entre acteurs de l'industrie. Grâce à cela, les essais cliniques pourront être gérés à distance, en majorité par voie électronique. Les « super-centres » utiliseront des appareils de contrôle à distance pour surveiller la réaction des patients aux nouveaux médicaments et analyseront les données avant de les transmettre, sous forme anonyme, aux promoteurs des recherches. Au bout du compte, tout le monde y gagnera. Le recrutement sera accéléré, les essais seront mieux encadrés, la transparence et l'impartialité se trouveront renforcées...

### Le processus actuel de développement

Graphique 2



CIM : Appréciation de la validité du mécanisme (« confidence in mechanism »)  
 CIS : Appréciation de la sécurité (« confidence in security »)  
 IND : Nouveau médicament à l'étude (Investigational new drug)  
 CTA : Application en essai clinique (« Clinical trial application »)  
 AMM : Autorisation de mise sur le marché

SOURCE: PRICEWATERHOUSECOOPERS

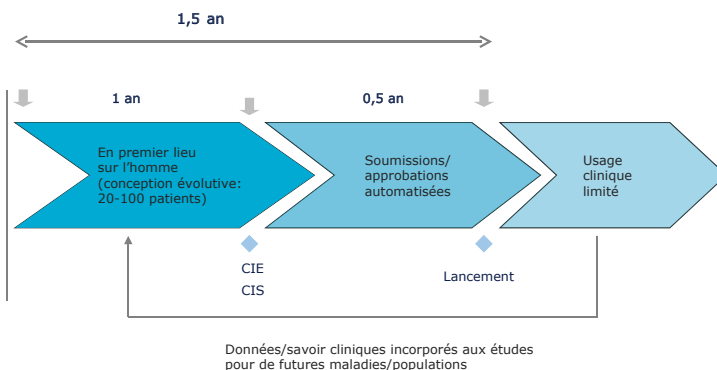
### Vers des licences évolutives

Modèles prédictifs, essais réduits sur l'homme, collaboration accrue entre par- >>>

Ce à quoi pourrait ressembler le processus de développement en 2020

SOURCE: PRICEWATERHOUSECOOPERS

- Confiance dans le mécanisme (« CIM ») par le travail de recherche
- Données épidémiologiques
- Connaissance de la maladie
- Connaissances/données de l'usage clinique ou de produits similaires
- Preuves de valeur nécessaires



>>> tenaires. Les changements préconisés sont de taille. Et il en reste encore un, et pas des moindres, puisqu'il touche au processus d'approbation des nouveaux médicaments, certes bien balisé mais souvent jugé trop long par les demandeurs. L'autorité compétente délivre en effet tout d'abord une AMM (autorisation de mise sur le marché) à une molécule, dès lors qu'elle estime que les données fournies par le laboratoire sont satisfaisantes. Le nouveau médicament est ensuite, en général, évalué par une autre agence, qui décide de l'opportunité de le rembourser ou non, la tendance actuelle étant plutôt à la remise en question du bien-fondé du remboursement, sur la base de critères pharmaco-économiques. Pour PWC, ce processus ne va pas perdurer : les analyses risque/bénéfice vont en effet remplacer les résultats chiffrés moyens, dans le dossier d'AMM, et la décision de rembourser un médicament sera, à terme, prise par l'agence qui aura suivi l'étude clinique avec le laboratoire. En outre, la réponse donnée ne sera plus définitive, mais fera l'objet d'une démarche progressive, dépendant de la soumission régulière de nouvelles données. L'autorité compétente délivrera ce que le cabinet de conseil qualifie de « licence évolutive », qui autorisera la commercialisation d'un médicament sur une base limitée. A chaque nouvelle preuve d'efficacité, de sécurité, la licence sera étendue, permettant au groupe d'élargir le nombre de patients, d'indications, de formulations. Au bout du compte, le médicament arrivera plus vite sur le marché, les autorités de régulation étant impliquées tout au long du processus et donc mieux à même de gérer leur calendrier. Autre conséquence de ce nouveau schéma : la montée du chiffre d'affaires sera plus progressive, avec des paliers entre deux phases de croissance, ces dernières reposant sur l'obtention de nouvelles licences. Le changement est déjà amorcé. De nombreuses agences commencent ainsi à partager les données de sécurité et d'efficacité, grâce à des accords de reconnaissance mutuelle. Si elle veut accéder à ce type d'information, l'industrie doit donc aussi être prête à se montrer plus transparente. Certains laboratoires, comme Novartis ou GlaxoSmithKline, ont d'ailleurs déjà commencé à travailler plus en amont avec les agences réglementaires. Enfin, parallèlement à ces bouleversements, signalons un autre phénomène qui aura des conséquences non négligeables : les frontières, jusqu'à présent bien distinctes, entre produits pharmaceutiques,

dispositifs médicaux, thérapie génique et autres types de traitements, ne cessent de diminuer. D'ici 2020, un organisme de réglementation unique, couvrant l'ensemble des produits de santé, verra sûrement le jour. C'est déjà le cas en Grande-Bretagne.

Rémunérations au résultat

Last but not least, les industriels vont également devoir agir sur un dernier levier s'ils veulent obtenir des résultats plus probants : le mode de rémunération de leurs chercheurs. PWC reprend les termes de l'ancien pdg de GlaxoSmithKline, Jean-Pierre Garnier, qui préconisait de récompenser un chercheur quand sa molécule atteint le stade de la preuve du concept ou quand il parvient à résoudre un problème complexe. C'est seulement à cette condition que les chercheurs se concentreront sur la création de molécules ayant de réelles chances de succès. De même, il est tout aussi indispensable de les encourager à abandonner un projet peu prometteur le plus en amont possible : plus un abandon est tardif, plus il est coûteux. On le voit, c'est un ensemble de changements majeurs que l'industrie pharmaceutique va très vraisemblablement devoir mettre en œuvre pour relever le défi de l'innovation. Mutations technologiques, nouveau schéma d'essais cliniques, changement de mentalité au sein des équipes de recherche, transparence et collaboration des laboratoires avec leurs partenaires... Sans parler des choix à effectuer en termes de types de produits à développer, de positionnement géographique, d'externalisation de telle ou telle activité... Les défis sont immenses, mais stimulants. Après tout, il s'agit d'inventer un nouveau modèle. De plus, cette nécessité semble également perçue par d'autres acteurs évoluant autour du monde de l'industrie. La banque Goldman Sachs travaillerait ainsi à l'élaboration d'un nouveau modèle de R&D, axé sur une collaboration accrue entre les groupes. A suivre... ■

Valérie Moulle

(1) Etude : « Pharma 2020 : la R&D virtuelle, quelle voie prendrez-vous ? », PriceWaterhouseCoopers, septembre 2008.  
 (2) Cf. *Pharmaceutiques* n°155, mars 2008, « Les pipelines face à la menace générique ».