Etudes

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

R&D des compagnies pharmaceutiques : Ruptures et mutations

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE
DE L'INDUSTRIE ET DE L'EMPLOI

R&D des compagnies pharmaceutiques :

Ruptures et Mutations

Nelly WEINMANN

Chargée de mission

Direction Générale des Entreprises

Observatoire des Stratégies Industrielles

Mission Prospective

Janvier 2008

Du même auteur :

- **« La globalisation des leaders pharmaceutiques »** 2005.
  www.industrie.gouv.fr/ pdf/pharma.pdf.

- **« Groupes pharmaceutiques mondiaux « moyens » : Quelles alternatives ? »**
  2003 - www.industrie.gouv.fr/pdf/pharm.pdf

- **« L'industrie pharmaceutique en mutation »** Arielle Moreau, Sophie Rémont et Nelly Weinmann.
  Les études de la documentation française. Paris 2002.

- **« R&D des leaders pharmaceutiques : ruptures ».** Octobre 2000.

- **« Les grands groupes pharmaceutiques japonais : l'ouverture à marche forcée »** Paris 1999.

La présente étude est mise à la disposition du public, elle a pour mission d'éclairer quelques enjeux de compétitivité industrielle. Ce travail d'analyse n'engage pas l'Etat dans le détail de ses descriptions. Les commentaires éventuels seront bienvenus par l'auteur (nelly.weinmann@industrie.gouv.fr).

S O M M A I R E

Introduction…….. 5

I – Le marché et les perspectives de croissance…….. 6

1.1- Un marché en pleine mutation…….. 6

1.2 - Les facteurs favorables au marché……. 9

1.3 – Les facteurs de vulnérabilité…… 10

II – La recherche : un processus long…… 13

2.1 – Les nouvelles approches……. 13

2.2 – Les étapes de la R&D d'un médicament…….. 16

2.3 – La planification du risque dès la phase I…….. 21

2.4 – Les me-too et la galénique…… 21

2.5– La productivité inégale de la R&D…….. 22

2.6–Les coûts croissants de la R&D……. 25

III–Les réponses des compagnies pharmaceutiques…… 27

3.1– Le choix de la classe thérapeutique…….. 28

3.2 – Quel business model ?…… 29

3.3– L'organisation interne de la recherche…….. 35

3.4 – La localisation des sites de recherche……. 39

3.5– Les accords……. 41

3.6– Les acquisitions…….. 47

Conclusion…….. 49

- Les compagnies pharmaceutiques…….. 51

- GlaxoSmithKline…….. 53
- Ipsen…….. 71
- Merck&Co…….. 87
- Pfizer……. 101
- Roche……. 117
- Servier……. 129
- TaKeda……. 143

ANNEXE …….. 155

Bibliographie……. 159

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui à un tournant. Ce changement se situe à plusieurs niveaux :

- le marché est en pleine mutation avec des facteurs favorables incluant la montée en puissance de la demande de soins des pays émergents, les besoins toujours aussi importants des pays économiquement développés. Par contre, d'autres aspects du marché rendent le secteur plus vulnérable, notamment les politiques volontaristes de régulation des dépenses pharmaceutiques pour ralentir les dépenses, les rendements décroissants de la R&D.

- les autorités sanitaires ont de nouvelles exigences pour autoriser la mise sur le marché des nouvelles molécules.

Du côté des industriels, de nouvelles « approches de la science » se complexifient et s'accélèrent, le changement apporté ne vient pas seulement des découvertes de la science, mais aussi de la période de transition nécessaire pour leur adoption par les entreprises. Si dans le passé, elle s'organisait sur 10 ans environ, celle-ci est aujourd'hui très courte (5 ans ou moins) durant laquelle l'entreprise pharmaceutique doit réaliser sa mutation.

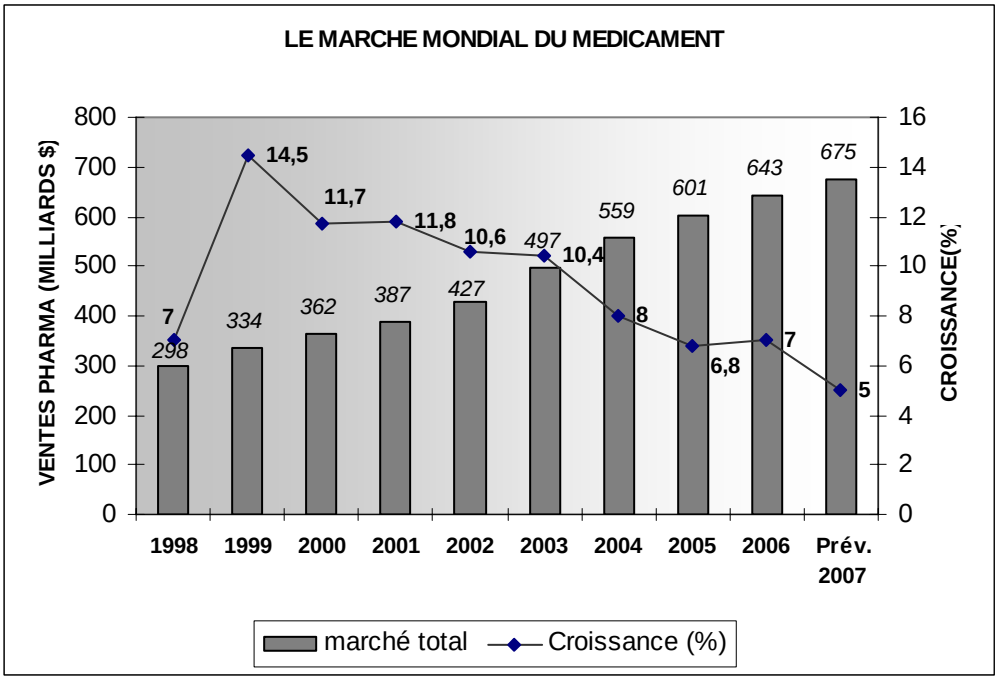
L'ensemble conduit les sociétés pharmaceutiques à repositionner leur stratégie.

Il s'agit autant de défis auxquels doivent répondre les compagnies pharmaceutiques.

I – LE MARCHÉ ET LES PERSPECTIVES DE CROISSANCE

1.1 - Un marché en pleine mutation

Le marché pharmaceutique est resté dynamique. L'IMS prévoit que le marché mondial du médicament s'élèvera à 675 milliards en 2007, soit une croissance de 5% par rapport à 2006.

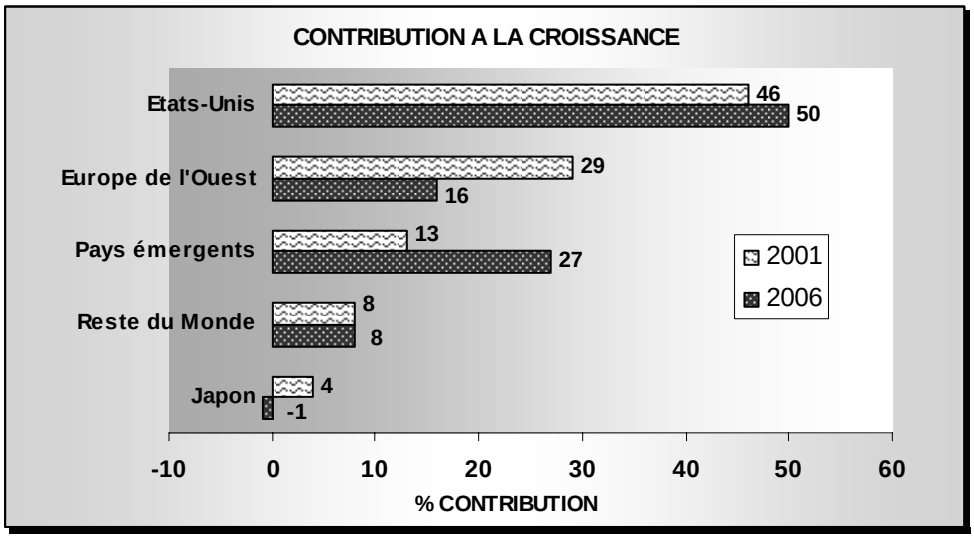


Source : IMS Health – Eurostaff.
(1) Analyse sur les 10 principaux pays (USA, Japon, Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni, Espagne, Canada, Chine, Turquie).

Mais cette croissance n'est plus celle à deux chiffres des années 1999 à 2003, elle est en baisse pour atteindre 5% en 2007.

Si le marché américain reste toujours le premier marché avec 50% de part du marché pharmaceutique mondiale, sa prédominance diminue, et les pays émergents prennent le relais de l'Europe de l'Ouest, où les cinq principaux marchés [1] voient leurs performances se ralentir pour la troisième année consécutive.

[1] France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni.



Source : IMS Health

Parmi les pays émergents se situe la Chine, dont la progression du marché devrait se situer entre 15 et 17 % en 2007. Elle devrait occuper le 7ème rang mondial en 2010.

Les 10 premiers marchés en 2010

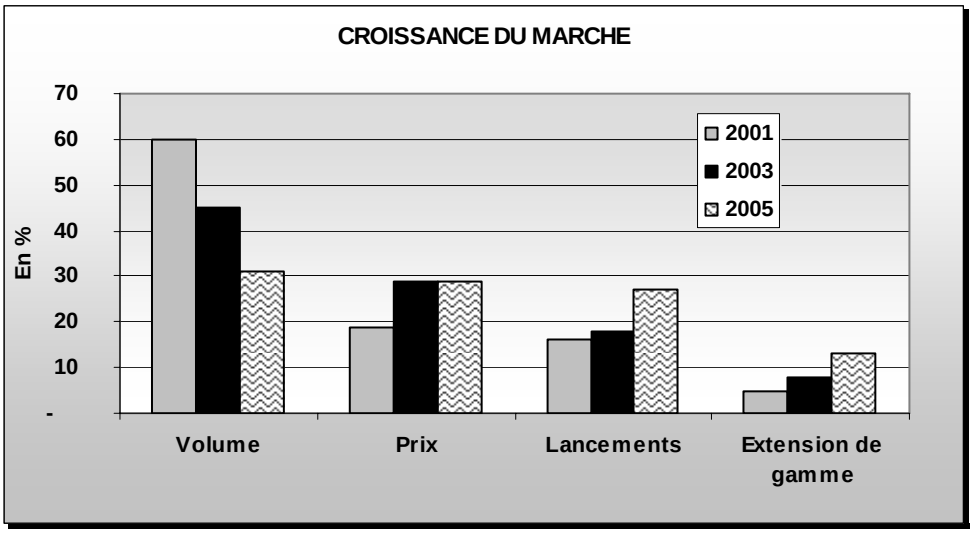
2006	2010
1 - Etats-Unis	1 - Etats-Unis
2 - Japon	2 - Japon
3 - France	3 - France
4 - Allemagne	4 - Allemagne
5 - Italie	5 - Royaume-Uni
6 - Royaume-Uni	6 - Italie
7 - Espagne	7 - Chine
8 - Canada	8 - Canada
9 - Chine	9 - Espagne
10 - Brésil	10 - Brésil

* based on estimates of total market size including audited and unaudited markets ; all ranks based on constant US$

Source : IMS Health, Intelligence 360

Si la croissance de l'Europe de l'Ouest diminue, les cinq premiers pays européens représentent toujours le second marché mondial avec un total de 123 331 millions $ en 2006, en additionnant les cinq premiers marchés (France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne).

Une comparaison faite entre le volume des médicaments vendus, leur prix, le lancement de nouvelles molécules indique qu'en 2006 la croissance du marché est principalement le fait du lancement de nouvelles molécules. Le volume a été divisé par deux depuis 2003 par suite des restrictions des budgets de santé, quant aux prix, ils restent stationnaires.



Source : IMS Health Intelligence – 360 - 2006

Le marché mondial est composé de médicaments ayant différents statuts juridiques :

- **Les médicaments de prescription prescrits par les médecins**. Il peut s'agir :

* de *produits éthiques* : ces molécules sont protégées par un brevet, dont la durée est de 15 à 20 ans. Durant cette période, aucune autre entreprise ne peut les copier. Leur prix est élevé.

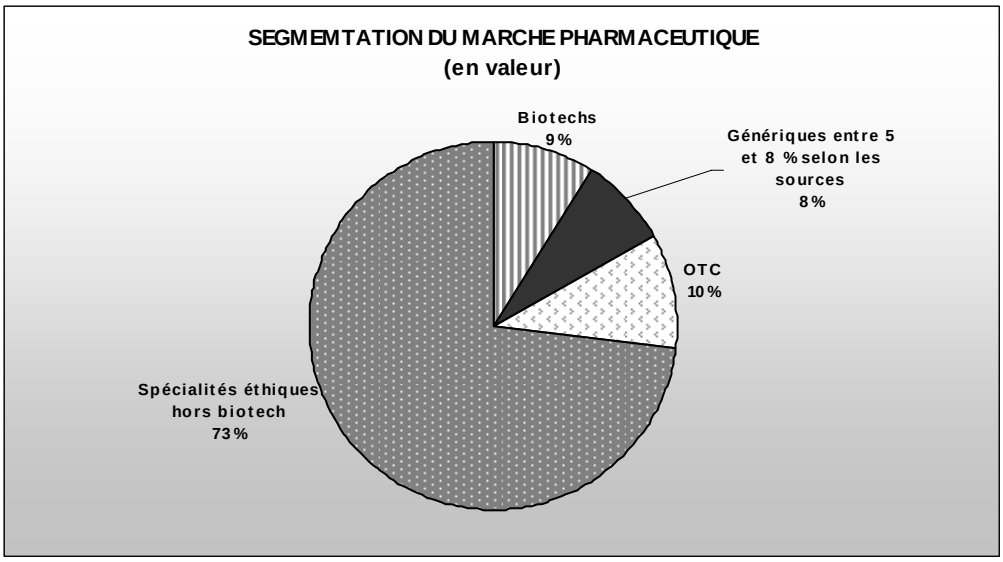
* de *génériques* : la formulation des médicaments éthiques est tombée dans le domaine public. La concurrence s'en empare, les prix chutent.

- **Les OTC (« Over the Counter »)** : ces molécules ne nécessitent pas d'être prescrites par le médecin. Elles peuvent être achetées directement en pharmacie par le patient. Leurs prix sont élevés en France[2], mais leur marché reste restreint, elles ne sont pas toutes remboursées par la sécurité sociale.

Le marché pharmaceutique est dominé à 80 % environ par les médicaments dits éthiques, dont les prix sont élevés et dont le renouvellement permet la croissance du marché.

---

(2) Les prix sont plus bas aux Etats-Unis, leurs circuits de distribution étant différents, induisant une plus forte concurrence. « Aux Etats-Unis, l'automédication est considérée comme un produit de consommation courante : non seulement ces produits sont commercialises à des niveaux de prix relativement bas, nettement inférieurs à ceux des spécialités de prescription médicale obligatoire, mais la concurrence par les prix (entre laboratoires et distributeurs de détail) y est aussi rude que sur les marchés des produits de grande consommation. » :Eurostaf pour la Direction de la Sécurité sociale: Les produits d'automédication : analyse comparée des principaux marchés mondiaux. Février 2004.



Source : Estimations Eurostaf – Les Echos et données IMS

1.2 - Les facteurs favorables au marché

Des facteurs favorables incitent au développement du marché pharmaceutique dans l'avenir :

- ✓ **Les besoins de santé dans les pays économiquement développés et solvables ne pourront que progresser plus rapidement que le PIB par suite du vieillissement de la population d'une part** (diabète de type II, hypertension, hypercholestérolémie, maladie d'Alzheimer…), **et du coût des nouveaux traitements** mis sur le marché, d'autre part.

- ✓ **La montée des pays émergents dans la demande de soins de leurs habitants**.

L'OMS a établi un tableau des causes de mortalité d'ici à 2015, selon le niveau économique des pays [(3)].

Dans les pays aux revenus élevés, les premières causes des décès en 2015 seraient différents troubles du système nerveux central, les maladies cardiaques, les diabètes, les cancers.

Dans les pays à revenus moyens, la principale différence avec les pays riches est le sida, placée en première position, sinon les causes de décès sont identiques.

Quant aux pays à faible revenu, le sida, les conditions périnatales, les infections diverses représentent encore un pourcentage important de la mortalité.

[(3)] Colin D. Mathers, Dean Loncar: Updates projection of global mortality and burden of disease, 2002-2030 : data sources, methods and results. Evidence and Information for Policy – World Health Organisation – October 2005. www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojectionspaper.pdf

Globalement, la principale cause de décès au niveau mondial reste toujours les maladies cardiovasculaires.

2002		2013	
1- Les cardiovasculaires :	23.9%	1 – Les cardiovasculaires :	25.3%
2 – Les infections respiratoires :	11.7%	2 – Les infections respiratoires :	11.4%
3 – Les cancers :	6.7%	3 – Les cancers :	8.7%
4 – Le VIH :	4.8%	4 – Le VIH :	8.3%
5 – Les maladies diarrhéiques :	3.3 %	5 – Le diabète sucré :	3.1%

Source : OMS

- ✓ **Les besoins médicaux non satisfaits recèlent aussi d'importants gisements de croissance.**

Parmi les maladies non encore ou non complètement guéries, citons, notamment, les cancers qui représentent la première classe en terme de contribution à la croissance du marché mondial (40 % de la croissance en 2007), les maladies neurodégénératives et les maladies auto-immunes (la maladie d'Alzheimer, celle de Parkinson, la polyarthrite rhumatoïde…), l'obésité, les risques épidémiques. On assiste à l'augmentation de maladies infectieuses (exemple : tuberculose, résistance aux antibiotiques), et, dans certains pays, la dégradation de l'environnement où des conditions de vie conduisent à une augmentation de l'asthme et des allergies.

- ✓ **Les progrès médicaux apportent de nouvelles thérapies à des maladies qui ne l'étaient pas de façon satisfaisante jusqu'à présent**.

1.3 - Les facteurs de vulnérabilité.

A l'avenir, la croissance sera contrecarrée par des aspects négatifs, qui rendent aussi l'avenir plus difficile à prévoir.

Les principaux sont:

✓ *les politiques volontaristes de régulation des dépenses pharmaceutiques afin de les ralentir.*

La majorité des pays industriels ont adopté des mesures de régulation pour freiner la hausse des dépenses de santé dans un contexte où la croissance est plus difficile : les conditions du marché se durcissent, les plans de maîtrise se succèdent avec un impact important sur le secteur pharmaceutique.

En France, la loi de financement de la Sécurité Sociale définit annuellement un objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), décliné pour chaque poste de dépenses et notamment, le médicament. Des déremboursements de médicaments ont lieu périodiquement pour « service médical rendu » insuffisant. La France a aussi institué un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) pour certains génériques : ils sont remboursés sur la base d'un forfait. Et au début de 2008, la Commission pour la libéralisation de la croissance préconise de pondérer les remboursements selon les revenus des patients, pour diminuer la pression sur le budget de l'Etat.

Un autre exemple est la situation en Allemagne. Il a été instauré un « jumbo reference price » diminuant de façon importante le prix d'une classe thérapeutique (molécule brevetée ou génériquée). Le brevet ne devient plus une protection contre la substitution générique. Exemple, en 2005, toute une classe – les statines - a subi une baisse de 5,8 %. L'impact peut être lourd pour certains laboratoires.

A cela s'ajoute – lors des négociations sur le prix d'une nouvelle molécule – des clauses spécifiques de volume, ou de coût de traitement journalier, avec des ristournes ou des baisses de prix en cas de dépassement. Fin 2007, Johnson & Johnson a pris une initiative dans l'accord conclu avec l'autorité nationale de santé britannique, il s'est engagé sur des résultats de son anticancéreux Velcade pour obtenir son remboursement. Si les tumeurs des patients traités diminuent de façon notoire, la prise en charge se poursuivra ; dans le cas contraire, Johnson & Johnson remboursera à la Sécurité Sociale anglaise (National Health Service) les sommes avancées. Cette procédure pourrait se généraliser. D'ailleurs Novartis vient de signer, en janvier 2008, deux contrats « satisfait ou remboursé » avec une caisse allemande[1]. La pression sur les prix est devenue omniprésente, même aux Etats-Unis. Dans ce pays [(2)], si les prix des nouveaux médicaments sont libres, les compagnies pharmaceutiques doivent consentir d'importants rabais [(3)].

Cette contrainte plus ou moins forte est générale dans tous les pays industrialisés. Au Japon, des diminutions des prix ont lieu de façon autoritaire – en principe tous les deux ans – pour toute une catégorie de médicaments non récents.

Par contre, les produits reconnus comme présentant des innovations majeures peuvent bénéficier de prix plus attrayants.

- ✓ *la montée en puissance des génériques* **:**

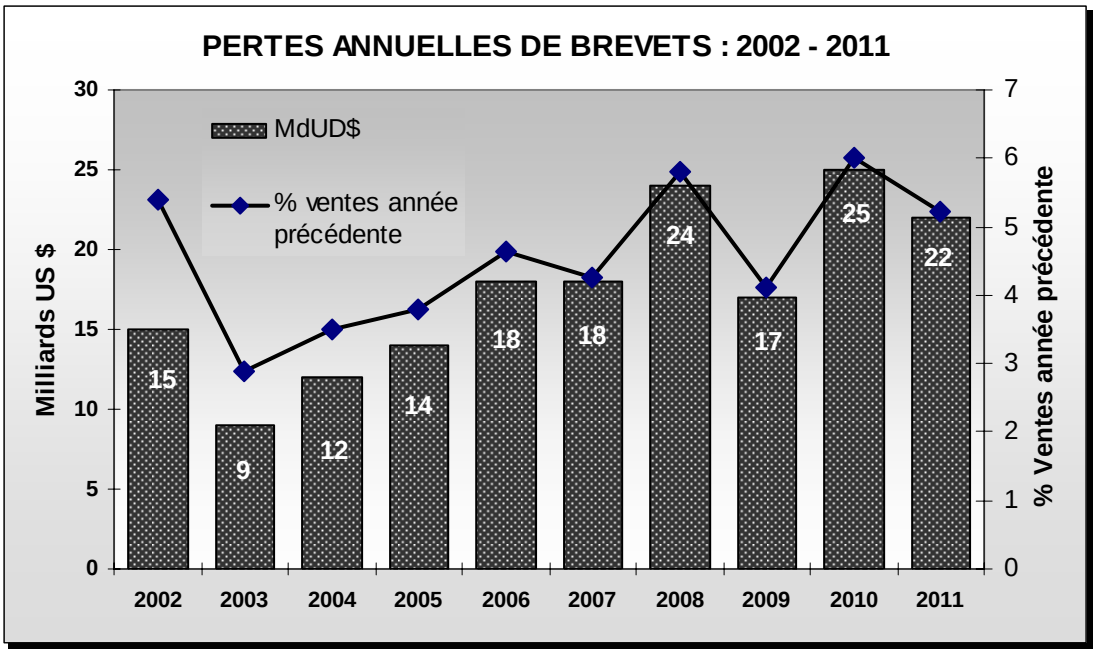
Des classes entières vont bientôt être génériquées, conduisant à la diminution du chiffre d'affaires et des marges des sociétés pharmaceutiques ; 2008 et 2010 représentent un pic dans les pertes du chiffre d'affaires. Zocor (simvastatin) de Merck, Pravachol (pravastatin) de Bristol-Myers-Squibb, Zoloft (sertraline) de Pfizer ont déjà perdu leur brevet. Elles vont être suivies par d'autres molécules comme Norvasc (amlodipine), Lipitor (atorvastatin), Viagra (sildenafil) de Pfizer, etc.

---

[1] Le laboratoire suisse s'engage à rembourser son traitement de l'ostéoporose postménopausique Aclasta si l'un des assurés suivant ce traitement « se brise un membre ». Pharmaceutiques.com – 12 janvier 2008

[(2)] Les Etats-Unis ont un système de santé particulier, puisqu'il n'existe pas de couverture de santé universel. L'assurance maladie dépend d'assureurs privés, les pouvoirs publics garantissant les soins aux personnes âgées (Medicare) ou démunies (Medicaid).

[(3)] Pfizer a reversé 1 milliard de dollars aux compagnies d'assurance santé aux Etats-Unis en 2005 – 2006.



Source : IMS – Intelligence 360 – Juin 2007

Or, l'arrivée de la molécule génériquée entraîne un différentiel de prix avec le princeps [4] de l'ordre de 40 à 50 % en France, 45 % au Royaume-Uni, 70 % aux Etats-Unis dans les deux à cinq ans qui suivent sa tombée dans le domaine public. Toutefois, après 2012, on constate une nette décrue des blockbusters tombant dans le domaine public. Aussi s'attend-on à un ralentissement durable de la croissance du marché pharmaceutique jusqu'en 2011 – 2012.

La part grandissante des génériques induit aussi une compétition par les prix sur les produits éthiques de la même classe thérapeutique.

Les gouvernements favorisent d'ailleurs l'entrée des génériques par mesure d'économie. Aux Etats-Unis, la réforme du Hatch-Waxman Act cherche à encourager l'innovation des molécules tout en facilitant l'entrée de concurrents génériques à l'expiration d'un brevet. En effet, le 1er génériqueur d'un princeps obtient un monopole de 180 jours pour sa molécule génériquée. Dans ces conditions, pour être le premier, il faut attaquer le premier. Cela explique aussi la multiplication des litiges entre génériqueurs et laboratoires de princeps.

✓ *les litiges sur les brevets*

On assiste actuellement à une remise en cause de plus en plus précoce de la validité des brevets. Les génériqueurs s'attaquent aux brevets avant même leur date d'échéance. Exemple, Sanofi-Aventis et Bristol-Myers Squibb ont dû faire appel à la justice contre Apotex, une société canadienne, qui estimait que le brevet du Plavix[5] contre l'athérosclérose n'était pas valable, alors qu'il ne tombait qu'en 2011. Apotex a donc commercialisé une copie génériquée du Plavix. Les deux leaders pharmaceutiques ont perdu des parts de marché le temps de signer un compromis avec Apotex. Il s'agit ensuite pour le propriétaire du brevet de reconquérir les parts de marché perdues, souvent cela s'accompagne d'une pression sur les prix des molécules brevetées. Fosamax contre l'ostéoporose de Merck a subi le même sort sur le marché français. Le temps qu'une décision de justice soit prise, le médicament génériqué est vendu sur le marché [6].

D'autres sociétés ont dû faire face aux mêmes scénarios : Pfizer avec Lipitor contre le cholestérol, Wyeth et son antidépresseur Effexor, Roche avec Boniva (traitement de l'ostéoporose).

---

[4] princeps : spécialité pharmaceutique dont le brevet est échu.
[5] Le chiffre d'affaires du Plavix en 2006 s'est élevé à 5 789 millions $.
[6] l'AFSSAPS n'a qu'un contrôle scientifique et n'est pas concerné par les brevets.

✓ *Le coût des nouvelles molécules mises sur le marché*

Pour financer une recherche de plus en plus complexe, les molécules innovantes ont un prix élevé. Le coût d'un traitement dépend de sa durée. Pour certains d'entre eux, pour certaines molécules, on peut raisonner par cycle ou par mois. Un médicament contre un cancer ou une polyarthrite rhumatoïde par un anticorps monoclonaux peut s'élever entre 20 000 € à 40 000 € par an environ. Les coûts annuels peuvent atteindre 50 000 euros pour des traitements destinés à des maladies orphelines.

Comment les gouvernements financeront ces produits dans l'avenir ? Il s'agit bien d'un autre défi pour un avenir proche.

II – LA RECHERCHE : UN PROCESSUS LONG

La découverte d'une nouvelle molécule est un processus très long. Dans un premier temps, de la découverte majeure liée à la recherche fondamentale réalisée, en général, par les académies ou universités [7] à ses applications en R&D dans les laboratoires pharmaceutiques, un laps de temps d'une dizaine d'années est nécessaire.

L'innovation dans la découverte de médicaments est l'œuvre des sociétés pharmaceutiques. C'est un processus long avant la mise sur le marché de la nouvelle molécule.

2-1.Les nouvelles approches

La recherche ne peut pas être enfermée dans un dogme : le monde du vivant est trop complexe.

Il existe plusieurs approches de la science qui se complexifie au fur et à mesure des avancées des connaissances sur le vivant.

Sur le marché, sont apparus d'une façon schématique et chronologiquement :

- Les petites molécules. Elles sont du domaine de la chimie. Un de leurs avantages est de pouvoir traverser la paroi cellulaire et entrer ainsi dans la cellule. La chimie reste toujours présente et innove également dans son domaine.

- **Les protéines thérapeutiques** : Il s'agit d'utiliser une protéine à des fins thérapeutiques. Les protéines recombinantes ou thérapeutiques [8] remplacent un système défaillant. Exemple, des protéines thérapeutiques apportent l'insuline aux personnes en manque [9].

---

[7] Exemple, le silence des gênes : cf. p. 15

[8] Ces protéines sont constituées d'une chaîne d'acides aminés (H_2N – AA^1, AA^2, AA^3 …) dont le nombre varie entre 50 et une centaine, pour former une protéine recombinante. En dessous de 50 acides aminés, on parlera de peptides, domaine dans lequel s'est spécialisé Ipsen, par exemple.

[9] L'insuline était fabriquée dans un premier temps par le broyage de pancréas d'animaux morts, ce qui posait des questions de transmission de maladies des carcasses d'animaux ; en 1980, le génie génétique a permis de fabriquer l'insuline par des bactéries, et aujourd'hui les protéines recombinantes apportent l'insuline.

- **les anticorps monoclonaux** [10] : Ce sont des macromolécules biologiques de transfusion. Ils sont dirigés contre une cible. Exemple, l'Herceptin reconnaît une cible, un marqueur présent dans la tumeur cancéreuse. Si ce marqueur est inexistant chez la patiente atteinte du cancer, Herceptin sera inefficace. Ces médicaments ne sont donc opérationnels qu'en présence de certaines protéines. Ainsi Herceptin ne guérit que 30 % environ des cancers du sein, en effet, il existe plus d'une centaine de variétés de maladies cancéreuses demandant des traitements particuliers. Si la personne a le marqueur nécessaire à l'Herceptin, la molécule de Roche guérira 95 % des cas. Le cancer nécessite donc des traitements personnalisés à la génétique des patients.

Trente ans après la découverte en biologie moléculaire des anticorps monoclonaux, une vingtaine sont aujourd'hui sur le marché et concernent diverses classes thérapeutiques : le cancer, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, certaines maladies infectieuses.

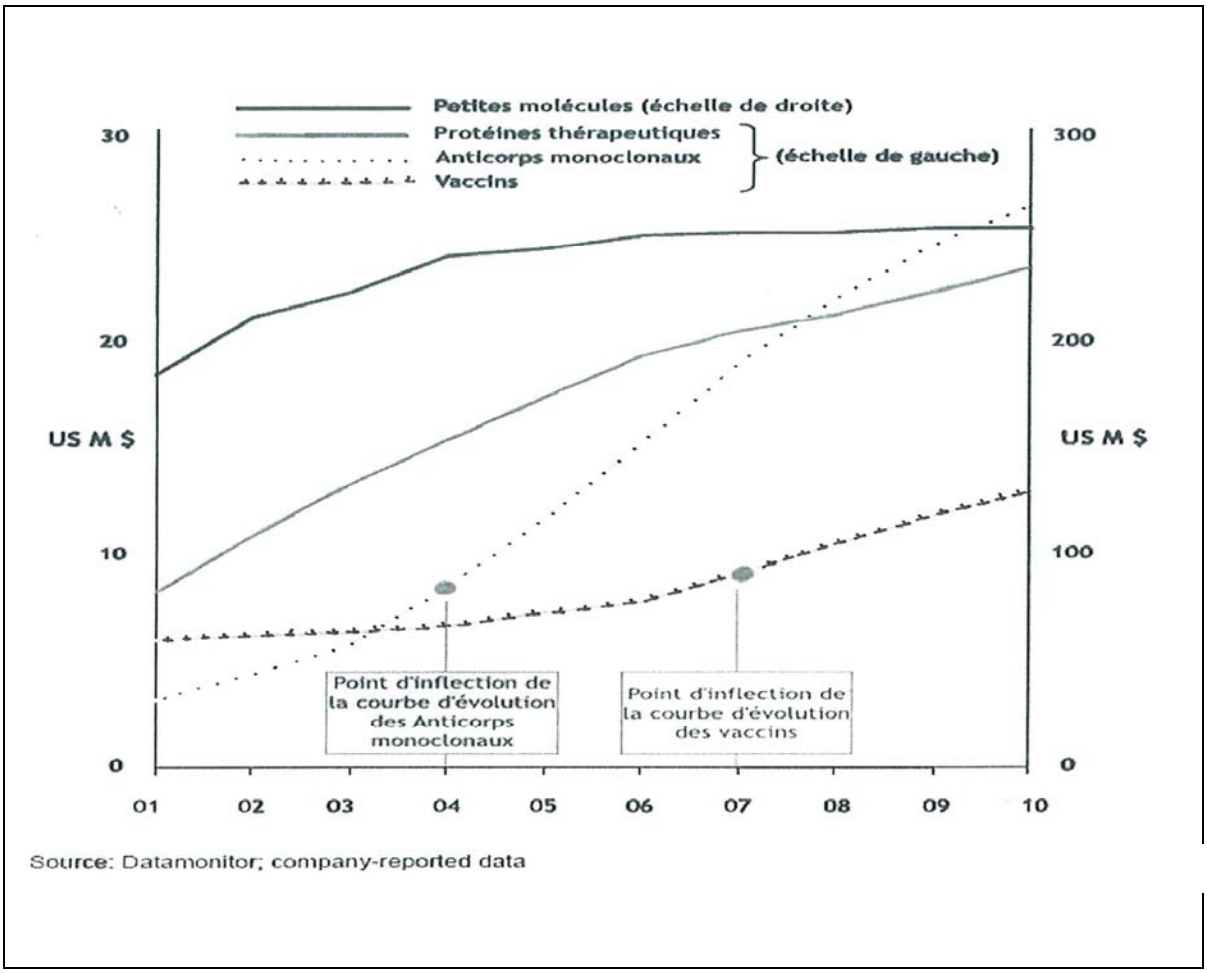
Le tableau ci-dessous retrace les caractéristiques des molécules chimiques et biotechnologiques, y compris les conséquences sur la distribution du produit.

CARACTÉRISTIQUES ENTRE LES PETITES MOLÉCULES ET LES PRODUITS BIOLOGIQUES		
	PETITES MOLÉCULES	**PRODUITS BIOLOGIQUES**
- Administration aux patients	- Par voie orale	- Par intraveineuse
- Secteur de la santé intéressé	- En général, le secteur de la médecine générale (1)	- Généralement le secteur hospitalier(2)
- Logistique des forces de ventes	- Force de vente importante pour toucher le secteur des médecins généralistes(1).	- Force de vente minime / fragmentée pour toucher le petit nombre de médecins spécialistes dans les hôpitaux.
- Coût de la production	- En général plus bas. Elevé à travers les processus de fabrication chimique.	- En général, plus élevé. Complexité de la fabrication bio.
- Prix	-En général, moins élevé.	-En général, plus élevé.
- Pénétration des génériques	- L'industrie du générique s'est positionnée exclusivement sur les petites molécules.	- Très limitée. Apparition d'une possibilité pour les protéines thérapeutiques via les « bio-similaires », mais pas pour les anticorps monoclonaux.

(1) Primary Care Provider. (2) Quelques exceptions sont l'insuline inhalée ou administrée par le patient. Source : Datamonitor

[10] En 1975, Köhler et Nilssein ont mis au point les méthodes pour fabriquer des anticorps monoclonaux, utilisés à l'origine comme des outils de recherche et de diagnostic.

Les anticorps monoclonaux constituent aujourd'hui non seulement un enjeu thérapeutique, mais aussi technologique et économique (cf. schéma ci-dessous). Ils sont principalement présents en oncologie et dans les maladies inflammatoires et auto-immunes (AIID). Néanmoins, les petites molécules restent toujours le premier marché en 2010.



Le marché des vaccins est en pleine expansion. Sa taille devrait doubler dans les 5 à 6 ans à venir, sa progression devrait être de + 20 % par an.

Dans ce segment sont l**es vaccins thérapeutiques** qui permettent de soigner certaines maladies, comme le cancer. Le vaccin thérapeutique est une manipulation du système immunitaire réagissant à la tumeur reconnue comme un corps étranger.

Un exemple de vaccin thérapeutique : Gardasil, vaccin de prévention du cancer du col de l'utérus (infection due à la transmission du papillomavirus humain). Il s'agit du 1er vaccin thérapeutique mis sur le marché. D'autres vaccins sont à l'étude concernant notamment le cancer de la prostate (de la société américaine **GVAX**).

Et l'avenir ? La connaissance continue de progresser. D'autres voies se dessinent. On peut même avancer l'existence d'une multiplication de voies pour mieux appréhender le vivant. Ainsi le prix Nobel de médecine a récompensé deux biologistes américains en 2006 pour « le silence des gènes », qui permet d'empêcher l'expression d'un gène à l'intérieur d'une cellule. Cette avancée trouvera ses débouchés en pharmacie. Par cette nouvelle connaissance, la possibilité est maintenant donnée de réduire au silence le gène responsable de l'attaque d'un microbe, de la prolifération d'un cancer ou d'une maladie dégénérative.

Les avancées thérapeutiques se font grâce aux progrès de la recherche fondamentale, mais leurs applications thérapeutiques ne sont pas toujours évidentes et

nécessitent parfois un délai de 10, voire 15 ans avant de passer dans le champ de la recherche clinique.

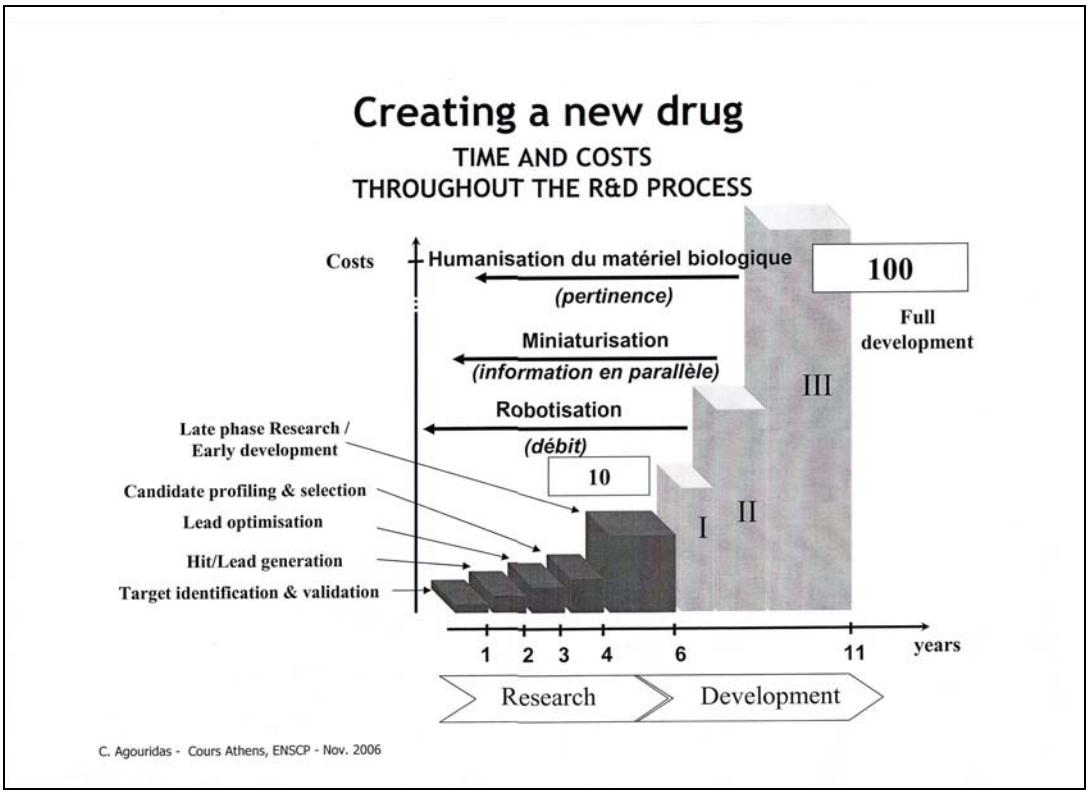
La biologie (du gène aux fonctions physiologiques) est un système complexe, interactif et non linéaire (24.000 gènes environ[1] sont à l'origine de plus de 600.000 fonctions protéines). Il faut donc analyser et modéliser un système d'information pour approcher une approximation de la réalité.

La recherche pharmaceutique associe donc des métiers différents, au-delà des chimistes et des biologistes. Des mathématiciens, des informaticiens sont également présents pour traiter de grandes quantités de données engendrées par les techniques d'analyse de la génomique et la protéomique, mais aussi permettre d'avoir une approche des systèmes qui régissent les interactions des molécules. Une discipline récente, la modélisation moléculaire (drug design), essaye d'appréhender le mécanisme d'action des molécules.

La complexité du vivant conduit à utiliser des procédés de plus en plus sophistiqués. Le changement apporté par les nouvelles technologies vient aussi de la période de transition nécessaire pour les entreprises. Elle est aujourd'hui très courte (5 ans ou moins), durant laquelle l'entreprise doit s'adapter.

2-2. Les étapes de la R&D d'un médicament

La création d'un nouveau médicament commence par la recherche, qui dure environ 6 ans pour déterminer un candidat médicament.



Dans les coûts de R&D, la recherche représente 10 % du coût total, et le développement 90%.

[1] D'après une étude américaine, l'homme n'aurait pas 24 500 gènes, mais seulement 20 500. Pharmaceutique.com – 24 janvier 2008

✓ LES DIFFERENTES ETAPES DE LA RECHERCHE

La 1ère étape : l'identification de la cible et sa validation.

La cible choisie doit être pertinente dans le mécanisme de la maladie. Il s'agit d'une étape très importante, il ne faut pas se tromper dans son identification, sinon les étapes suivantes n'auraient aucun sens. Pour le cholestérol, par exemple, il s'agira de fabriquer une enzyme bloquant sa fabrication. Pour d'autres maladies, il s'agira au contraire de trouver l'enzyme qui activerait un processus. Il faut donc trouver des cibles spécifiques pertinentes. A cette fin, les groupes utilisent des bibliothèques ou banques (« librairies » en anglais) dans lesquelles sont répertoriées notamment les protéines, les enzymes … Les groupes pharmaceutiques signent des accords avec des sociétés spécialisées dans ces banques de données. Affymetrix dispose de « puces » (gene chips) sur lesquelles sont 40.000 ANR messager[(1)]. La transcriptomique et la protéomique permettent d'identifier des cibles de gènes ou de protéines, le travail étant traité par la bioinformatique.

La 2ème étape : la chimie combinatoire et le criblage à haut débit.

La chimie combinatoire représente l'étape suivante et permet la création de centaines de milliers de molécules, qui, par criblage à haut débit, feront subir des tests automatiques sur la cible (la maladie à soigner), permettant une sélection de molécules offrant un effet thérapeutique. Le criblage à haut débit recherche des « **touches** » (« hit »), c'est-à-dire une molécule ayant un effet sur la cible[2]. A partir de ce point, d'autres « librairies » dites artificielles peuvent être créées.

La 3ème étape : vérification sur un système biologique et phase d'optimisation.

La maladie est reproduite et la molécule initiale améliorée (chimie combinatoire).

La 4ème étape : le « lead », chef de file.

Ce stade est le plus difficile. La réaction chimique de la molécule est étudiée (étude de toxicité, son aspect mutagène), puis cette dernière est testée « in vivo ». Plusieurs « leads » sont étudiés pour attaquer une cible.

La 5ème étape : la phase préclinique :

On accède alors à la phase préclinique au cours de laquelle la molécule est dorénavant préparée pour **son administration chez l'homme**, (étude de sa toxicologie, activité de la molécule sur des modèles « in vivo »[(3)]).

---

(1) L'acide ribonucléique messager en ARN messager est une copie de l'ADN utilisée par les cellules pour fabriquer des protéines. Il permet une communication entre le noyau et le cytoplasme de la cellule. Il permet aussi de faire accéder à l'information génétique à de nombreux ribosomes dont la fonction est de synthétiser les protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messager.

2 Le criblage à haut débit (HTS) consiste à tester des molécules pour trouver des ligands potentiels. Le ligand permet de modifier la protéine. Il représente, de façon imagée, la serrure d'une protéines permettant de s'y introduire à l'intérieur.

(3) Le comité d'éthique des hôpitaux en France et la FDA aux Etats-Unis représentent les instances responsables notamment des expériences sur l'homme.

Il aura fallu déjà 6 ans avant d'aborder le développement des études cliniques. Lors de ces étapes, la molécule a passé différents stades dont l'ADME, c'est-à-dire, sont étudiés l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme, l'Excrétion, la toxicité et la pertinence thérapeutique de la cible visée afin que les propriétés de la molécule soient optimisées.[4]

LE DEVELOPPEMENT

Les phases I, II, III vont pouvoir commencer. La molécule arrive au stade de développement, dont le coût représente 90% environ du montant total de la recherche

Le développement comporte les études cliniques, qui comprennent plusieurs phases :

° **Phase I** : La tolérance chez l'homme est étudiée, ainsi que la toxicité de la molécule et les posologies. La molécule est administrée à une dizaine ou une vingtaine de patients.

° **Phase II a** : elle représente la mise en évidence de l'activité de la molécule sur l'homme : la nouvelle molécule est administrée au moins à une vingtaine de patients, ce chiffre peut atteindre 40. **L'objectif est de prendre des décisions – dès ce stade – pour permettre aux médicaments candidats ayant de fortes probabilités de succès, et à eux seuls, de passer aux phases II b et III, plus coûteuses, car elles impliquent plusieurs milliers de patients**.

Cette décision est prise à un haut niveau hiérarchique de l'entreprise, car les sommes en jeu sont importantes. En cas de décision négative, la molécule peut être réorientée sur une autre pathologie et elle recommence une phase 2a bis.

° **Phase II b** : les résultats sont confirmés. La dose journalière (dose ranging) est déterminée. La qualité et la forme galénique de la molécule sont maintenant fixées. Une centaine de patients contribue aux analyses. La molécule est programmée pour devenir un médicament et être mise sur le marché.

° **Phase III** : il s'agit d'une étape de confirmation, qui étudie également les avantages par rapport aux molécules existantes par des essais comparatifs. Plusieurs milliers de personnes y contribuent. Si les essais sont positifs, le processus industriel aura lieu pour permettre la fabrication en grande quantité.

La phase de développement aura duré 5 ans. L'autorisation de mise sur le marché de la nouvelle molécule doit être maintenant demandée auprès des autorités compétentes[5] . Il faut compter un an environ pour obtenir l'avis de la FDA et de l'EMEA.

Certaines molécules, à cause de leur importance dans le traitement de maladies actuellement incurables, peuvent obtenir une procédure accélérée d'enregistrement, bénéficiant de la bienveillance des agences réglementaires (ex : les molécules anti-VIH).

La soumission du dossier se fait dans plusieurs pays. Sanofi-Aventis le soumet dans 80 pays. Une molécule peut être acceptée pour plusieurs indications (labelling), ce qui est très important pour son chiffre d'affaires à venir.

Bien sûr, les autorités sanitaires suivent les études cliniques de la molécule en recevant les documents techniques du processus. Et au total, pour recevoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM), la compagnie pharmaceutique aura remis aux autorités compétentes 400 volumes, totalisant 100.000 pages [6] !

---

[4] Cette étape fait partie de la pharmacocinétique qui a permis de réduire le taux d'attrition des nouvelles molécules.

[5] FDA aux Etats-Unis, EMEA en Europe.

[6] Bernard Castro : le processus de découverte à la mise sur le marché d'un médicament – ENSCP Nov. 2006.

La molécule atteindra le marché si la démonstration est faite du rapport :

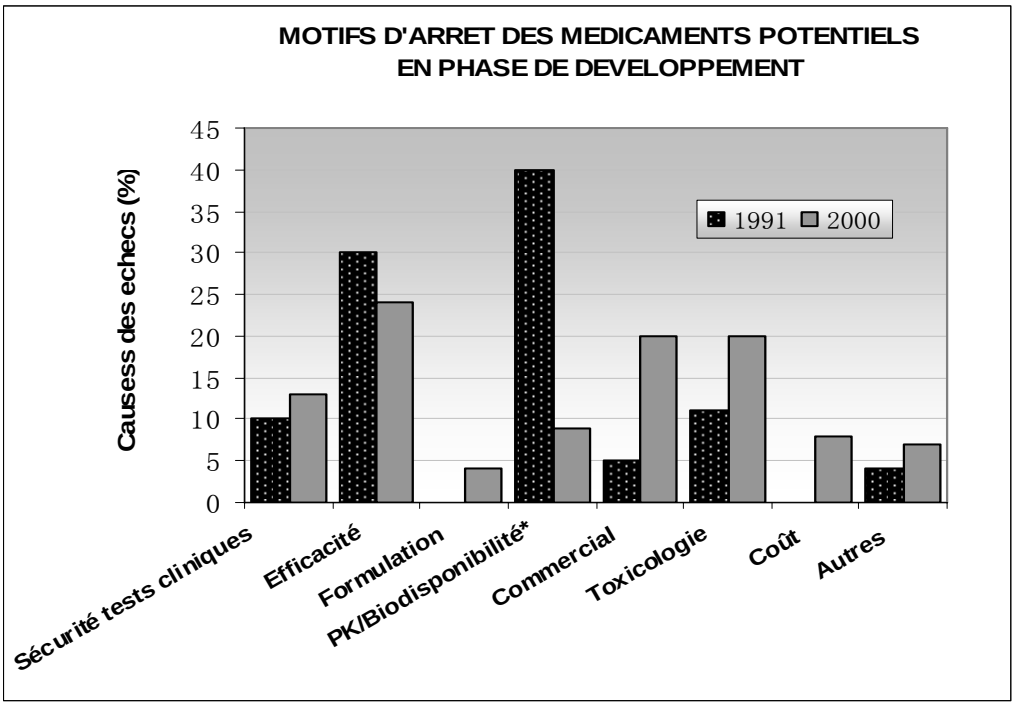
Bénéfice / risque

Le risque est la probabilité avec laquelle une substance peut engendrer un effet toxique dans des conditions d'emploi déterminées. La nouvelle molécule sera plus facilement acceptée par les autorités s'il n'existe pas de médicament traitant d'une maladie sur le marché, ou si les thérapies existantes sont insuffisantes. Par exemple, des risques encourus sévères seront mieux acceptés pour traiter des cancers.

Toutefois, il est constaté que depuis le retrait de la cérivastatine en 2001 (Bayer) et du Vioxx (Merck) en 2004 pour des risques cardiovasculaires, les autorités sanitaires sont plus draconiennes qu'auparavant sur les effets secondaires potentiels. Il n'est plus rare que soient demandés des compléments d'études sur une nouvelle molécule rallongeant ainsi les délais d'obtention ou soit refusée l'homologation de la nouvelle molécule. En 2006/07, 43 % des demandes d'AMM déposées à la FDA étaient acceptées, 50 % devaient apporter des documents complémentaires, 7 % étaient refusées ou retirées. Les autorités font preuve d'une prudence sans précédent vis-à-vis des effets secondaires des nouveaux médicaments.

Aussi le nombre de molécules n'atteignant pas le marché (taux d'attrition [7]) est très important. Sur 250 molécules au stade préclinique, nécessitant déjà 6 ans environ de recherche, seule une sera approuvée par la FDA. Et sur 5 molécules entrant en phase clinique, seule 1 sera approuvée par la FDA (après 16 ans de R&D).

Les principales causes d'échec sont le manque d'efficacité, la toxicologie et – ce qui est assez récent – des raisons commerciales.



* PK : Potentiel de dissociation d'un composé chimique ; proportion d'une substance agissant effectivement dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée.
Source : Merril Lynch – Kola + Landis Nature Reviews Drug Discovery.

[7] Taux d'échec des molécules n'ayant pas pu arriver sur le marché.

Si les causes d'échec dans les premiers stades semblent avoir été résolues, principalement la question de la biodisponibilité, les causes d'échec, notamment la toxicologie, apparaissent en fin de développement, quand l'addition devient plus lourde. L'investissement des compagnies pharmaceutiques en R&D reste donc risqué.

✓ LA PHASE IV : La pharmacovigilance

Après l'autorisation de mise sur le marché, les expérimentations cliniques continuent (**phase IV**) pour améliorer les données de **pharmacovigilance**. Cette étape permet de conforter par l'épidémiologie à grande échelle ce qui apparaissait déjà dans les dossiers d'enregistrement.

Elle assure que le risque d'un effet secondaire d'une molécule est géré pour prévenir ou minimiser au mieux. En effet, après la mise sur le marché du médicament, celui-ci est utilisé par une plus grande population que lors des essais cliniques, il est possible alors de détecter des effets nocifs qui sont rares et peuvent se déclencher après une prise de médicament longue (maladie chronique). Il est donc possible, à ce stade, de mieux appréhender les risques/bénéfices de la molécule.

Il y a quelques années, certains experts estimaient que les études réalisées en phase IV auraient pu servir d'instrument commercial où étaient analysés les coûts / bénéfices de produits dans une même classe thérapeutique. Les dernières « affaires » ont quelque peu changé la donne. En effet, on a assisté aux retraits du marché de molécules par suite de leurs effets secondaires (exemple, le Vioxx de Merck), ou du manque d'informations délivrées par les compagnies pharmaceutiques (cf. le procès intenté par Eliott-Spizer contre GSK en 2004, estimant avoir été mal informé sur l'utilisation du Paxil, un antidépresseur, chez l'enfant), sans compter des problèmes graves lors d'essais cliniques [8]. Devant ces difficultés rencontrées, la pharmacovigilance a été renforcée, notamment aux Etats-Unis où a été créée une structure indépendante chargée d'évaluer les médicaments après leur commercialisation : Center for Post-Market Drug Evaluation and Research (CPDER), qui peut exiger des études post-marketing sur une molécule. Des restrictions d'indication, des restrictions de la distribution du produit, des modifications des messages publicitaires peuvent être émises par les autorités.

En Europe, les exigences ont également été renforcées. Il est dorénavant demandé aux laboratoires un plan de gestion du risque (PGR)[9] dès les dépôts d'AMM. L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) peut demander des études post-marketing sur une durée de 4 ans, des pénalités sont prévues en cas de non-conformité à ces nouvelles exigences.

Le renforcement des contraintes des autorités a conduit à une exigence plus grande sur les essais cliniques, au ralentissement des procédures d'enregistrement et à un contrôle plus strict après le lancement de la molécule.

---

[8] La majorité des compagnies enregistre dorénavant les résultats de leurs tests cliniques des médicaments commercialisés sur leur site web (GSK, Novartis, AstraZeneca, Roche, Eli Lilly et/ou sur le site du gouvernement américain (clinicaltrials.org) et publie les résultats sur le site de PhRMA dans un format standardisé (www.clinicalstudy.results.org).

La phase IV peut aussi correspondre à des extensions d'indications, rentabilisant ainsi la molécule. (Exemple : Le développement de la pharmacogénomique devrait conduire à améliorer la pharmacovigilance, dont l'objectif est d'identifier les populations de patients qui risquent d'être réceptifs aux effets secondaires avec la prise de médicaments et de mieux cerner à qui la molécule serait la plus profitable.

[9] Exemple : Il peut être étudié le passage d'un traitement du diabète à un autre. - cf. Eurostaff : l'industrie pharmaceutique mondiale. Déc. 2007.

2-3. La planification du risque dès la phase I

La pharmacovigilance est dorénavant de plus en plus incorporée en amont dans les programmes de développement.

Les compagnies planifient la gestion du risque dès la phase I en incorporant la pharmacogénomique dans les programmes de développement du médicament en axant sur les biomarqueurs[10].

Ces dernières années, elle a été incorporée de plus en plus tôt dans les programmes de développement pour détecter les individus à risque ou pour identifier ceux qui répondraient mieux au traitement, ou pour étudier le traitement où le profil risque – bénéfice est le plus adéquat.

En conséquence, l'organisation des structures évolue vers un seul département de pharmacovigilance gérant le risque dès le début des études cliniques et après la mise sur le marché du médicament. Il en est ainsi chez AstraZeneca qui a opté pour cette organisation depuis plusieurs années. AstraZeneca nomme un responsable par molécule qui suivra cet aspect durant tout le cycle de vie du produit.

La pharmacogénomique permet ainsi le développement de la « médecine personnalisée » en identifiant les groupes de patients répondant au mieux au traitement. Cette nouvelle discipline, dont les méthodes sont actuellement longues et coûteuses, prendra de plus en plus d'importance et aura tout son intérêt durant le développement de la molécule.

D'ailleurs, une nouvelle discipline se développe aujourd'hui : le couplage du diagnostic et de la thérapeutic : le théranostic, permettant de sélectionner la population de patients répondant au traitement.

Cette avancée permettra non seulement d'avoir des médicaments plus sûrs, mais a aussi le potentiel de contribuer à la crise de productivité de la R&D : **l'efficacité et la sûreté des informations générées par la pharmacogénomique peut aider les compagnies pharmaceutiques à poursuivre ou à arrêter le développement d'une molécule à un stade plus précoce.**

2-4. Les me-too et la galénique

La R&D ne se limite pas à créer de nouvelle molécule. Elle peut être axée sur trois autres axes :

- ✓ La reformulation d'un médicament existant, ce qu'on appelle un « me-too ». Ce procédé permet l'amélioration de la molécule : son efficacité, sa biodisponibilité, son profil pharmacocinétique par rapport au composé de référence ou la modification d'une forme galénique plus appropriée (ex : le traitement du diabète par inhalation), soit l'amélioration du meilleur rapport bénéfice / risque (Activité, Toxicité) par rapport au composé de référence.

---

[10] La pharmacogénomique jouera un rôle important dans ce cadre en validant scientifiquement des biomarqueurs, qui permettent d'identifier les variations génétiques des patients et conduisant à déceler l'efficacité d'une molécule ou ses effets secondaires. Dans le futur, cette discipline prendra de l'ampleur pour valider de nouveaux biomarqueurs concernant l'innocuité du médicament durant son développement.

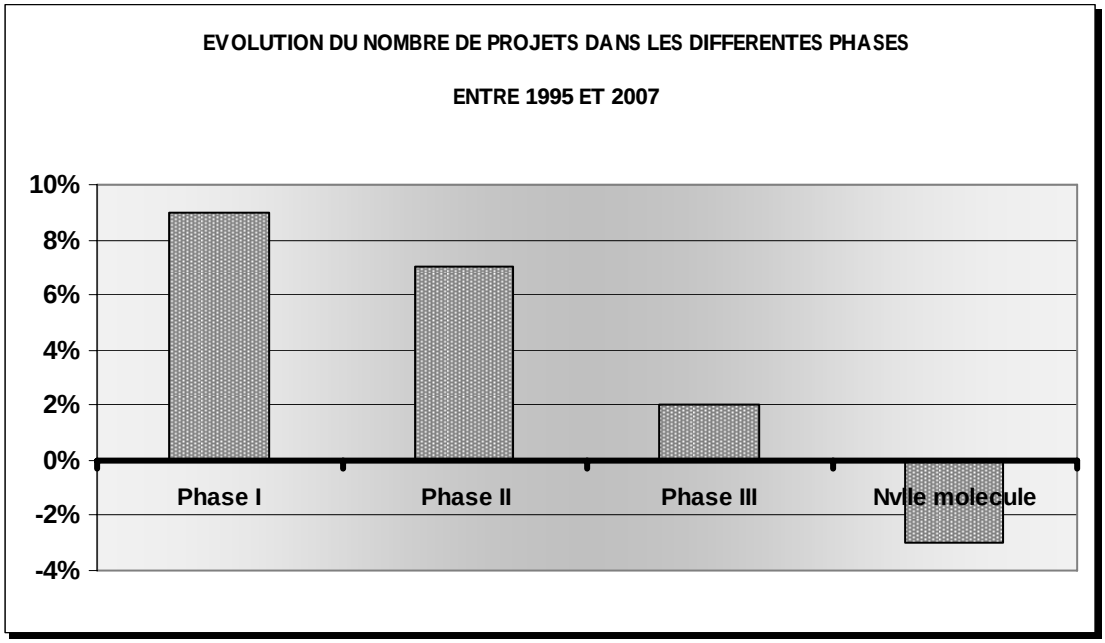
- ✓ L'étude d'une extension d'indication permet d'ajouter une nouvelle indication à la molécule. Un exemple avec l'Avastatin de Roche : en privant les tumeurs cancéreuses de leur alimentation sanguine, il empêche leur développement. Son mécanisme d'action peut s'appliquer à d'autres types de cancer. Il est donc utilisé dans le traitement de plusieurs cancers (colon, poumons). Le groupe suisse l'a étendu au cancer du sein, lui permettant d'augmenter son chiffre d'affaires de 1 à 2 milliards par an. Actuellement, la FDA a retardé sa mise sur le marché par suite d'effets secondaires. Ces molécules deviennent des « blockbusters en devenir »[11] en réunissant plusieurs indications.

  L'objectif est de rentabiliser les coûts de R&D et d'améliorer la gestion de vie de la molécule.

- ✓ Concernant la galénique, elle consiste à transformer le principe actif en un médicament adapté à la pathologie et aux besoins du patient. Elle fait partie intégrante de l'innovation. Les groupes pharmaceutiques étudient leurs formes futures, qui dépendent de la pathologie et de l'âge du patient et peuvent prendre des formes différentes : voies nasales, sublinguales, transdermiques, etc…

2 - 5. La productivité inégale de la R&D.

Malgré des techniques nouvelles permettant de mieux connaître les rouages du vivant, on constate que le nombre d'études cliniques en phase I et II ont plus que doublé en nombre de projets entre 1995 et 2007 (Phase I : + 9 %, Phase II : + 7 %). Les études en Phase III n'ont augmenté que de 2 %, quant au nombre de médicaments approuvés (NMEs) [(12)], ils ont été moins nombreux en 2007 par rapport à 1995. Leur nombre diminue de 3 % sur cette période.



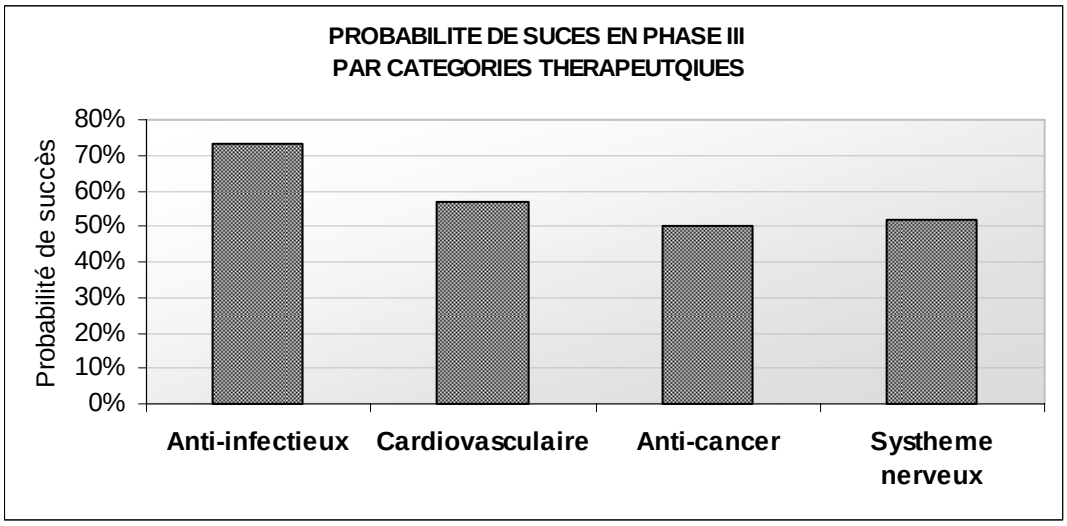
Source : Merrill Lynch. Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2006 / 2007.

[11] Pascale Molls : GSK tente d'imaginer un nouveau modèle pour ses médicaments. La Tribune . 8février 2008
[(12)] NME : new medical entities.

Si les nouvelles techniques de découverte ont permis d'augmenter le nombre de molécules dans le pipe-line, les taux d'attrition sont toujours importants en phase III et au stade de l'approbation de la nouvelle molécule par les autorités de santé, leur taux a même baissé de 3 % entre 1995 et 2007.

Donc on assiste bien à un déclin de la productivité de la R&D, dont l'explication avancée serait l'exigence de la FDA[13] sur les données cliniques pour s'assurer d'avoir le moins d'effet secondaire et la volonté d'avoir des médicaments réellement innovants (à l'opposé de me-too).

A cela s'ajoute des taux d'attrition plus élevés pour les nouvelles cibles : il en est ainsi pour le cancer où le développement est plus long et le taux d'attrition plus élevé.



Source: Merrill Lynch – CMR International 2007 Pharmaceutical R&D Fact Book.

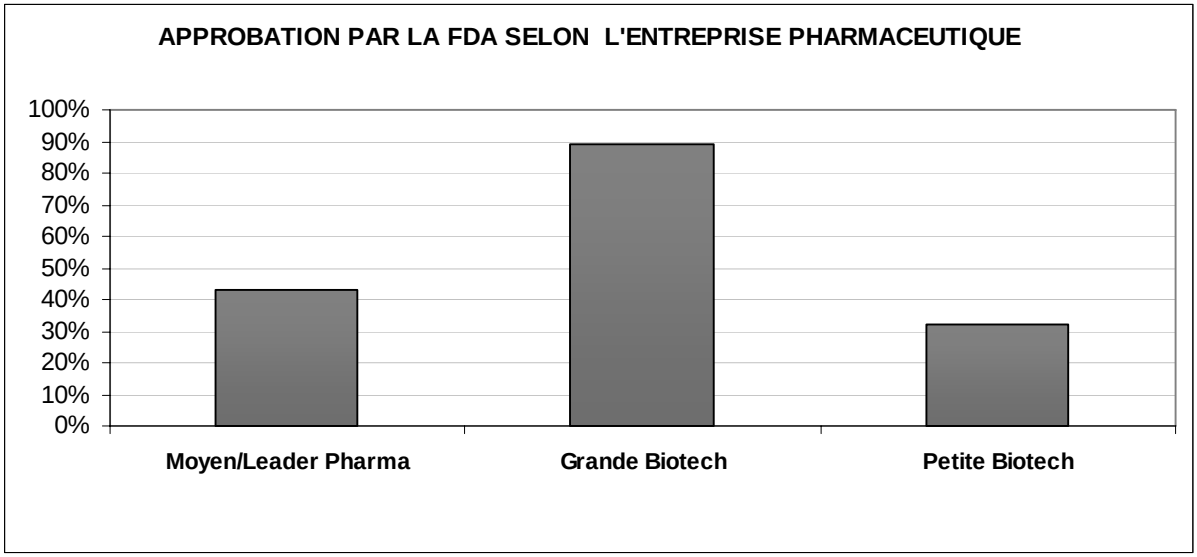
L'oncologie a le plus fort taux d'attrition, à l'opposé, les anti-infectieux ont le plus faible taux d'échec quant au temps nécessaire au développement, le cancer réclame aussi plus de temps.

Et pourtant, malgré les difficultés des nouvelles cibles, ce sont les sociétés de biotechnologie qui contribuent le plus au nombre de molécules commercialisées pour la première fois, d'après une étude de Booz Allen Hamilton Inc[14]. En effet, entre 2002 et 2004, ont été approuvées seulement 45 % des nouvelles substances médicales des leaders ou des sociétés moyennes pharmaceutiques [15], chiffre à comparer à 88 % du côté des grandes sociétés de biotechnologie, et seulement 33% pour les petites biotech.

([13]) FDA : Food and Drug Administration est l'administration américaine concernant les denrées alimentaires et les médicaments. Cet organisme est seul habilité à autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des Etats-Unis.

[14] Merrill Lynch : No near-term fix for pharma's pipeline gap.

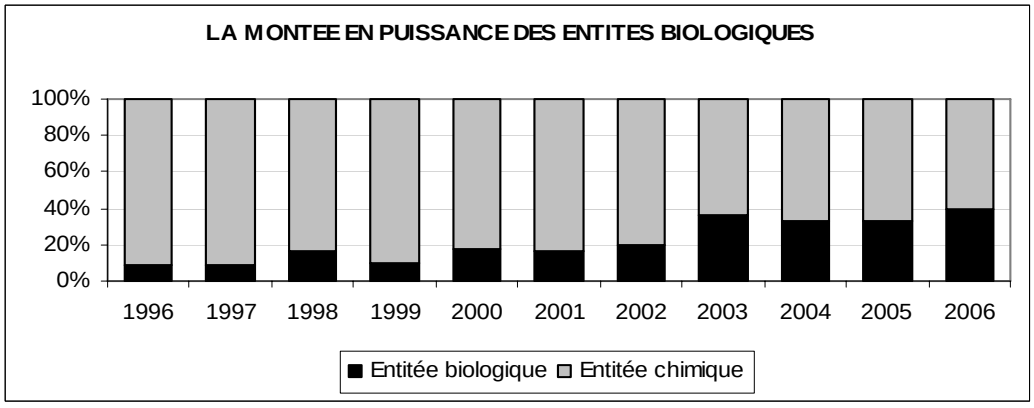
[15] Sont des leaders pharmaceutiques ceux qui ont une capitalisation boursière supérieure à 5 milliards $, les leaders en biotechnologie : 1 milliard de dollars de capitalisation boursière, les petites sociétés de biotechnologie : leur capitalisation boursière est inférieure à 1 milliard de dollars avec un produit principal.



Source : Merril Lynch – Booz Allen Hamilton Inc.

L'explication est la volonté des autorités de favoriser les molécules réellement innovantes, qui ont un mécanisme d'action nouveau et traitent de maladies graves et invalidantes.

On comprendra donc dans ce contexte la part croissante des produits biotechnologiques.

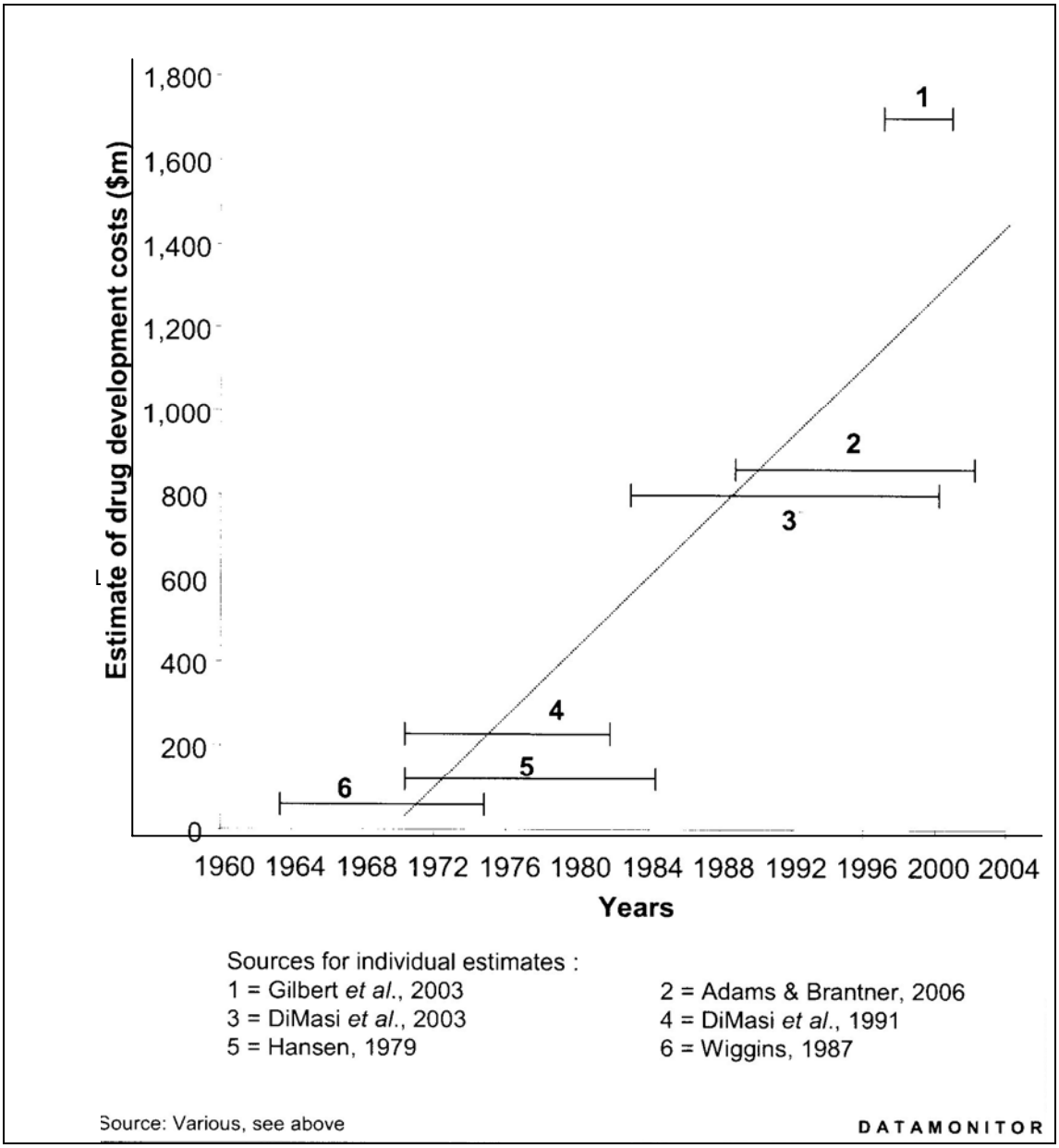


Source : Merrill Lynch

Leur part représente, en 2006, 40 % des produits en développement, elle n'était que de 9 % dans les années 1995. Ils concernent particulièrement des pathologies ne connaissant pas encore de traitement satisfaisant.

2.6 - Les coûts croissants de la R&D

Les coûts de R&D sont estimés, d'après Adams & Branther, à 868 millions de dollars en 2006 par molécule mise sur le marché. Ils excluent les coûts de marketing et de commercialisation, qui, s'ils sont inclus, font monter l'addition à 1,7 milliard de dollars [16].



[16] Datamonitor : R&D Stratégies.

On ne peut que constater leur forte augmentation depuis les années 60. Il s'agit d'une moyenne, le coût peut être beaucoup moins onéreux pour une molécule où la concurrence est faible nécessitant moins de patients pour les essais cliniques [(17)].

Les coûts de R&D dans l'avenir ?

Le marché américain qui a de fait financé l'expansion américaine mondiale de l'industrie pharmaceutique est près de ne plus pouvoir supporter un tel coût. Sa contribution représenterait actuellement les deux-tiers de la R&D pharmaceutique mondiale [(18)]. Or, on sait que d'importants changements vont avoir lieu aux Etats-Unis [(19)], où les prix des médicaments seront de plus en plus encadrés. Déjà actuellement, si les prix sont libres, les rabais accordés aux HMO [(20)] doivent être appliqués à l'Etat, réduisant ainsi la marge des sociétés pharmaceutiques.

D'autre part, le National Institute of Heath (NIH) contribue pour une part importante à la recherche fondamentale pharmaceutique aux Etats-Unis. Après une croissance très rapide de son budget à partir de 1998, ce dernier tend à plafonner : les demandes pour 2008 sont à 29.23 milliards $ contre un budget de 28.9 milliards en 2007[21].

En Europe, ces montants restent en croissance tout en bénéficiant de la parité euro/ dollar.

Il se posera à terme la question du financement de la R&D des entreprises pharmaceutiques. A cette configuration s'ajoute **l'investissement des philanthropes dans la santé.** La fondation Gates a créé 11 consortiums de recherche afin de découvrir et d'évaluer de nouveaux vaccins candidats contre le VIH (dotation 287 Ms)[22] . Leur recherche est orientée vers des classes thérapeutiques non solvables, leur objectif étant de mettre sur le marché des médicaments moins onéreux. Représentent-ils un risque ou une opportunité pour les compagnies pharmaceutiques ?

En tout état de cause, l'innovation a toute son importance pour la société pharmaceutique pour se différencier de la concurrence.

L'industrie pharmaceutique est à une période charnière.

[(17)] Le nombre moyen de patients inclus dans les essais cliniques a considérablement augmenté. Quelques exemples : Plavix en 2001 : 12.000 patients, Zocor en 2002 : 20.000 patients, losartan en 2002 : 9000 patients, valsartan en 2004 : 15.000 patients, mais une molécule contre le cancer ne peut nécessiter que 300 patients.

[(18)] Eurostaff : l'industrie pharmaceutique mondiale à l'horizon 2010.

[(19)] Dans le programme des Démocrates pour les prochaines élections présidentielles est proposée la couverture maladie universelle. La part relative des médicaments négociés deviendrait plus importante.

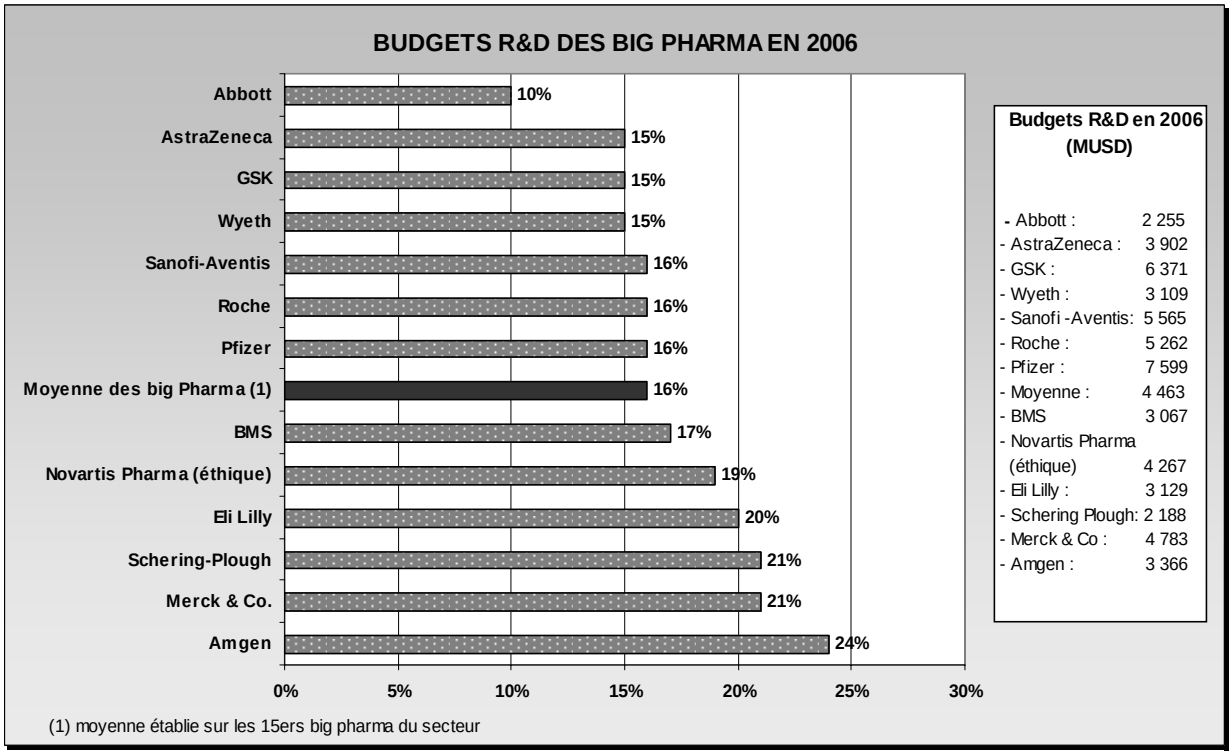
[(20)] Health Maintenance Organization : compagnies d'assurance santé aux Etats-Unis.

[21] www.nih.gov/about/budget.htm

[22] Geoffroy Sainte-Claire Deville : Une vision internationale de la consommation du médicament. IMS Health EMEA. 29 juin 2007

III. Les réponses des compagnies pharmaceutiques

La compagnie pharmaceutique a deux possibilités pour augmenter son chiffre d'affaires: l'expansion géographique en étant présente sur de nouveaux marchés et, en priorité, la mise sur le marché de nouvelles molécules, ce qui explique l'importance du budget R&D. En 2006, les sociétés y ont consacré environ 16 % de leur chiffre d'affaires.



Source : Eurostaf – Les Echos d'après données sociétés

Le budget de R&D de Pfizer représente le plus important budget : 7 559 millions $. Merck & co est la compagnie qui a le plus fort taux de R&D : 21% de son chiffre d'affaires.

Malgré les sommes investies, Datamonitor [34] estime que pour les vingt premières compagnies pharmaceutiques, leurs molécules dans leur pipeline ne vont générer que 0,8 $ en 2010 pour 1 dollar dépensé en R&D en 2003.

La productivité de la R&D connaît une crise que les sociétés vont devoir résoudre.

La mise sur le marché de nouvelles molécules engageant son avenir, la compagnie pharmaceutique devra faire des choix pour maximiser le taux de réussite de sa R&D pour faire face à la concurrence : quelles classes thérapeutiques, quel business model choisir, comment organiser sa R&D ? Autant de questions dont les réponses devront s'adapter au mieux à son environnement économique.

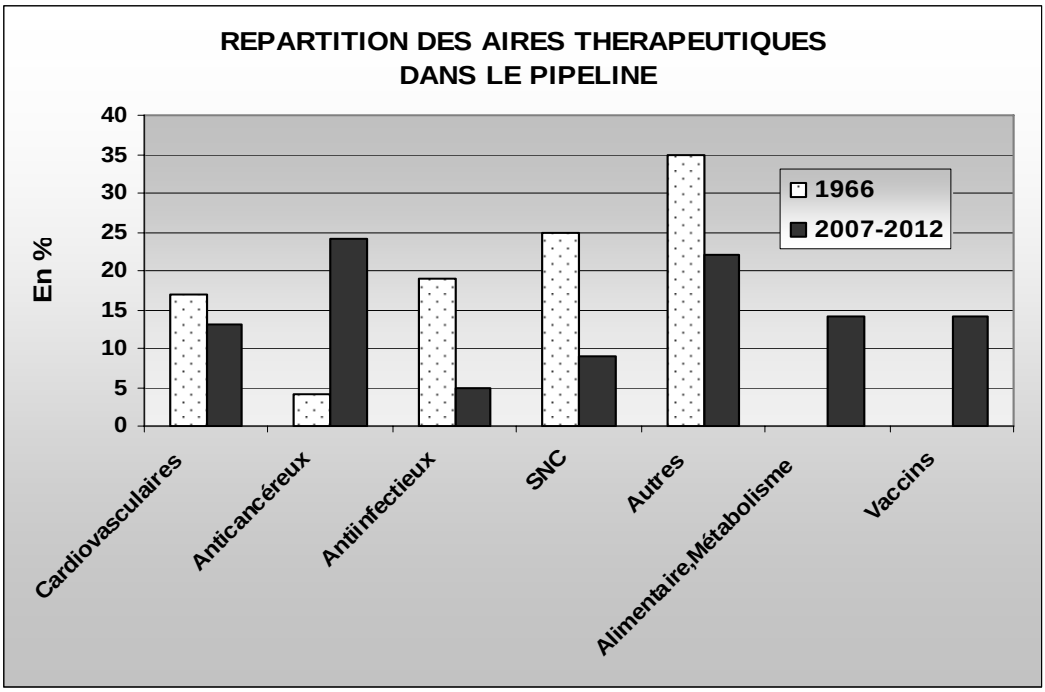
[34] Datamonitor : Licensing strategies – p.33

3-1. Le choix de la classe thérapeutique

L'innovation pharmaceutique se tourne vers des besoins médicaux non ou mal satisfaits et qui répondent à un marché.

Besoin non satisfait × marché

Cela étant, les aires thérapeutiques en R&D ont évolué, si l'on compare les graphiques ci- dessous.



Source : Merrill Lynch. Tufts Center for the study of Drug Development, ML Research

Dans le pipeline en 1966, les principales aires thérapeutiques étaient le système nerveux central (27 %), les anti-infectieux (19 %), les cardiovasculaires (17%). Sur la période 2007-2012, ces derniers voient leur part diminuer (13%), ainsi que les anti-infectieux (5%).

Les prévisions sur les aires thérapeutiques à l'horizon 2012 indiquent la forte croissance des anticancéreux (24 %) qui représentera dorénavant la principale cible de la recherche, en augmentation aussi les maladies du métabolisme (diabète [35]), les maladies cardiovasculaires diminuent (13 %), bien qu'elles représentent toujours la première cause de mortalité dans le monde. Cette baisse dans les pipelines s'explique par l'existence de nombreux médicaments sur le marché, pour apporter une amélioration, le ticket d'entrée est devenu très élevé. On voit pointer un nouveau segment en pleine expansion : le vaccin, qui représenterait 14 % des projets sur la période 2007-2012.

[35] Le diabète est en croissance constante. Si on recense aujourd'hui 194 millions de diabétiques, soit six fois plus qu'il y a quinze ans, les prévisions pour 2025 font état de 300 millions de diabétiques, le marché de la prévention du diabète pourrait rapporter 15 milliards de dollars par an.

Cette évolution vers ces autres aires thérapeutiques, même si elles représentent des marchés potentiels, présente plus de difficulté, comme il a été vu avec le taux d'attrition des anticancéreux par rapport à celui des cardiovasculaires ou des anti-infectieux[36].

La nécessité de l'innovation pousse les sociétés pharmaceutiques à centrer leur R&D sur de nouvelles cibles, même si les coûts sont supérieurs, le temps nécessaire et les taux d'attrition plus élevés. Mais les chances de succès de recevoir l'autorisation de mise sur le marché par la FDA sont plus probables pour les nouveaux médicaments, notamment biologiques.

Les industries pharmaceutiques doivent donc affronter cette double difficulté : une recherche plus ardue et plus chère et des autorisations de mise sur le marché plus difficiles à obtenir [37].

Par contre, l'innovation reconnue est la seule possibilité pour obtenir un prix adéquat par les autorités sanitaires. Aussi les compagnies pharmaceutiques privilégient de plus en plus dans leur recherche les nouvelles approches. Le premier sur le marché dans une classe de médicaments sera « price maker ». Roche a été le premier dans les anticorps monoclonaux, le ticket d'entrée est devenu très cher pour les nouveaux entrants.

3-2. Quel business model ?

L'objectif de la R&D était de mettre au point des blockbusters, molécules dont le chiffre d'affaires dépasse 1 milliard de dollars. Le secteur pharmaceutique a été dominé par la culture du blockbuster, dont dépendait la profitabilité du groupe. Ces molécules permettaient l'amortissement des coûts croissants de R&D grâce à leur niveau de vente élevé et généraient une profitabilité élevée en fin de cycle de vie (de l'ordre de 70 à 80 %, voire plus [38]).

Mais ce modèle de croissance est remis en cause.

Premièrement, de nombreuses molécules au chiffre d'affaires important ont perdu ou vont perdre leurs brevets ces prochaines années et subiront la concurrence des génériques.

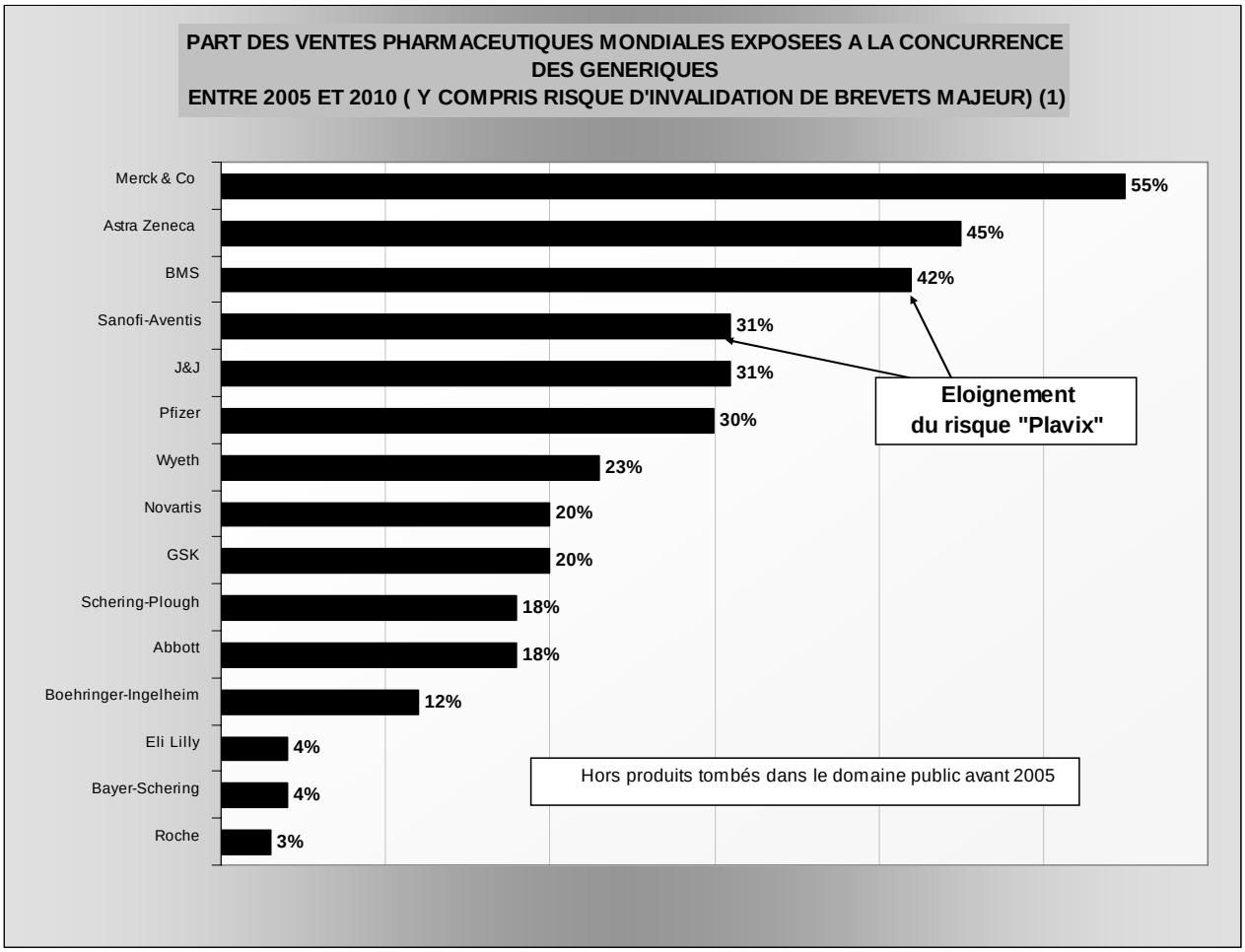
Les sommes mises en jeu peuvent être importantes pour certains groupes (Merck & co, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, …) conduisant à la remise en cause de leur croissance dans un marché à forte compétitivité, si aucune molécule ne remplace celles génériquées. A l'opposé, Roche, Bayer-Schering, Eli Lilly sont peu exposés.

---

[36] Cf ci-dessus p. 23

[37] Le pourcentage de succès d'approbation sans demande d'études complémentaires est passé de 50% en 2002 à 43% en 2006-2007. Merrill Lynch Research.

(38) Eurostaf



Source : estimations Eurostaf

Certaines classes thérapeutiques sont plus touchées : la cardiologie, le système nerveux central sont les deux principales classes touchées.

Deuxièmement, comme il a été vu plus haut, l'approche biotechnologique privilégie une médecine plus personnalisée, plus ciblée sur un groupe de personnes qui répondront mieux à la molécule proposée.

Aussi l'industrie pharmaceutique est aujourd'hui à un tournant. La question est actuellement : quel pourrait être le meilleur « business model » ?

Plusieurs stratégies peuvent être mises en place pour assurer la croissance :

- **La poursuite du modèle « blockbuster » concernant donc des pathologies de masse pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est bien maîtrisé.** Il s'agit de molécules ayant un chiffre d'affaires supérieur à 1 milliard de dollars **et** prescrits par des médecins généralistes. Le chiffre d'affaires élevé est dû aux nombreux patients auxquels est prescrit le médicament. La recherche se poursuit s'il y a des avancées thérapeutiques. La politique de Pfizer jusqu'à ces derniers temps suivait cette voie. Le désir d'acquérir des blockbusters a conduit à d'importantes fusions-acquisitions (exemple : l'acquisition de Warner Lambert a permis à Pfizer d'acquérir Lipitor).

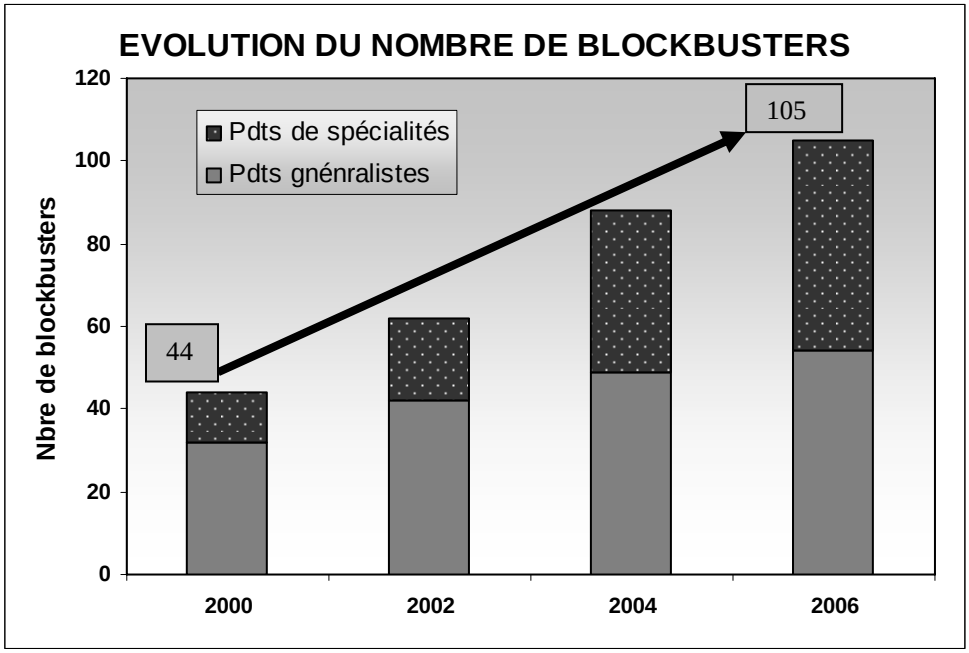
L'inconvénient est qu'ils subissent la concurrence des sociétés de génériques d'une part et des politiques de santé incitant les médecins à prescrire des génériques. De surcroît, le blockbuster nécessite un grand nombre de visiteurs médicaux pour toucher les médecins généralistes afin de faire connaître le médicament. Les coûts commerciaux empiètent ainsi sur ceux de la R&D[39].

[39] Selon les estimations de d'Artthur D. Little, les groupes leaders de la pharmacie consacrent en moyenne 36% de leur chiffre d'affaires à la promotion de leur produits, soit plus du double de la part allouée à la R&D. D'après le LEEM, 13 à 14% du chiffre d'affaires sont consacrés à la promotion en France. Ces chiffres expliquent pourquoi le modèle du blockbuster consacre plus d'argent à la promotion qu'à la R&D et qu'il contient ses propres limites.

Aussi, certains estiment que ce modèle a ses limites.

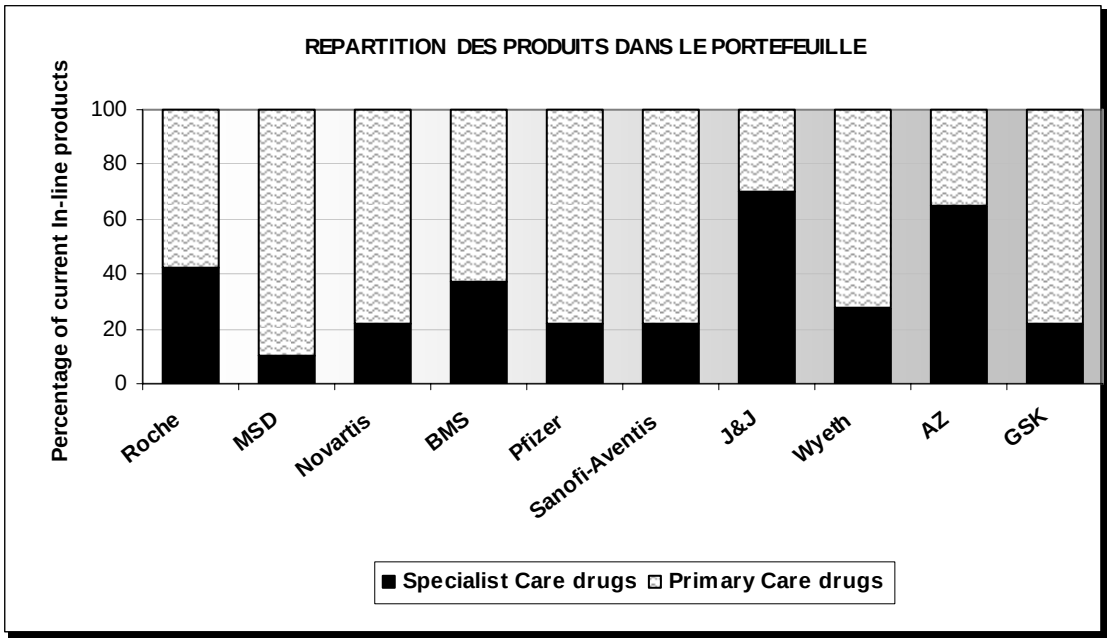
➢ **La stratégie d'autres sociétés est de se spécialiser dans des produits très rentables administrés à l'hôpital (ex : Roche) ou prescrits par des spécialistes.** La notion de **blockbusters de niche** apparaît. L'avantage est des coûts de marketing moindres puisqu'on ne s'adresse qu'à des spécialistes ou à l'hôpital, un soutien plus important de la part des régulateurs et des problèmes potentiels moindres par suite d'effets secondaires limités. Dans cinq ans, pour 1000$, une goutte de sang sur une puce permettra de définir le génotype du patient pour sélectionner le médicament qui lui conviendra le mieux. On assistera à une présélection des patients qui répondront à un type de médicament. On ne parlera plus d'obésité, mais des obésités auxquelles correspondront des médicaments différents, selon les spécificités du malade et qui seront plus efficaces.

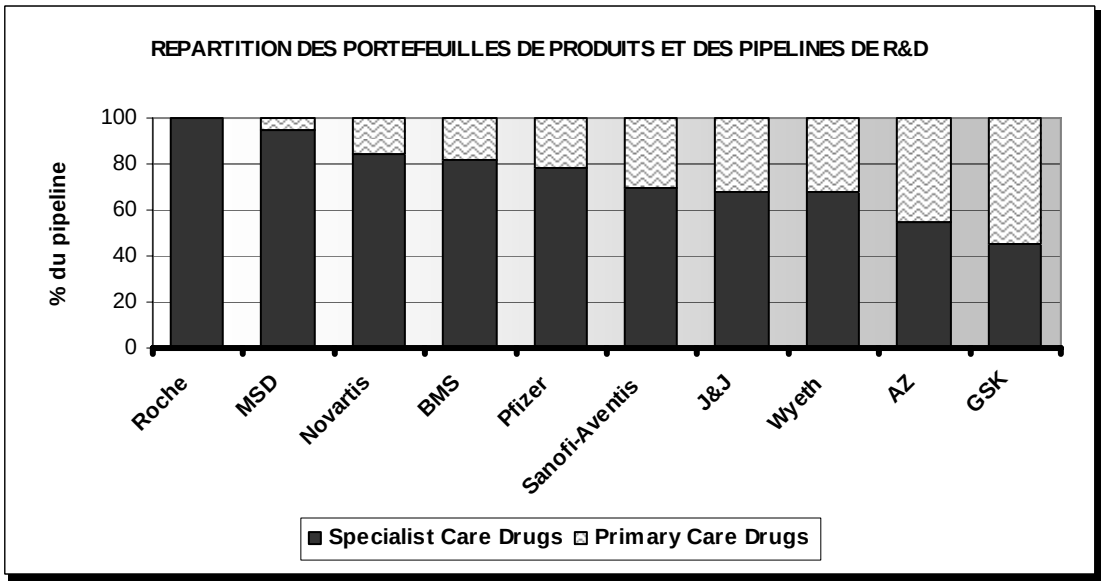
On constate donc la forte croissance des blockbusters prescrits par des spécialistes ou à l'hôpital, par rapport aux médicaments prescrits par les généralistes. En 2006, pour la première fois, la moitié des blockbusters sont des produits de spécialités. Ils ne représentaient que 25 % des blockbusters en 2000.



Source : IMS Haelth, MIDAS, MAT Déc 2006, Market Insights team research /IMS Intelligence 360

De nouvelles lignes de rupture apparaissent en comparant les produits actuellement dans le portefeuille des sociétés pharmaceutiques et ceux dans leur pipeline, qui font une part beaucoup plus importante aux médicaments destinés aux spécialistes ou à l'hôpital.





Source : Eurostaf, IMS Health Consulting

Dans son pipeline, Roche n'a plus que des médicaments de spécialités, et tous les groupes ont choisi cette voie.

Ce changement vers des molécules à forte valeur ajoutée pourrait permettre la reprise de la croissance de ce secteur dès 2012[40].

S'il s'agit de produits de biotechnologie, le risque de concurrence avec des biosimilaires est très limité. En Europe, le cadre réglementaire est très récent, il n'existe actuellement que 6 biosimilaires : aux Etats-Unis, il n'existe pas encore de biosimilaires, le marché américain est donc, pour l'instant, à l'abri des génériques.

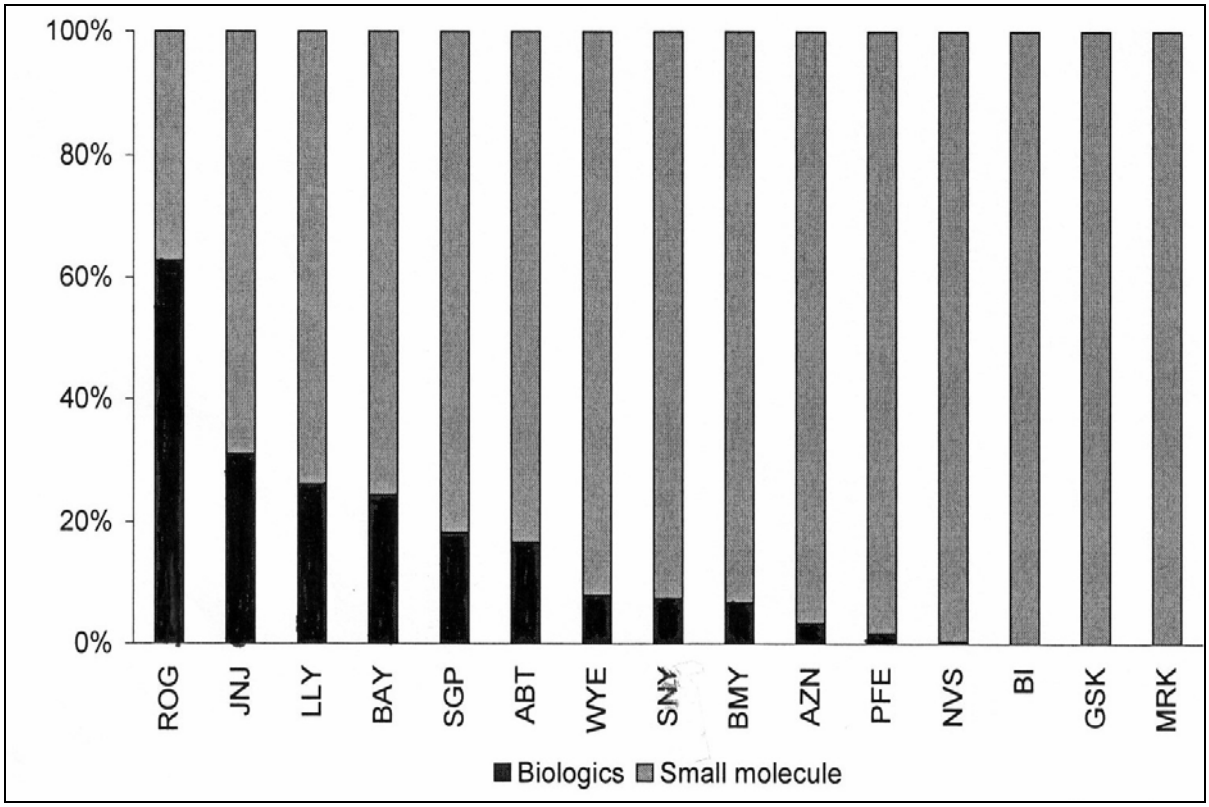
[40] Eurostaf : L'industrie pharmaceutique mondiale : quel relais de croissance à l'horizon 2012

Dans le cadre des produits de spécialités, certains acteurs (Amgen, Biogen, Roche/Genentech, Johnson & Johnson) sont maîtres dans ce secteur. Leurs produits ont la capacité de leur assurer leur domination sur le marché. Par exemple, Roche domine les anticorps monoclonaux et rentrer sur ce marché n'est pas aisé pour de nouveaux arrivants. Or, on a vu que les anticorps monoclonaux seront des moteurs de croissance dans l'avenir [41].

Cela explique les prises de position des dirigeants de sociétés qui prennent brusquement le virage vers la biotechnologie, bien que les petites molécules puissent être aussi tournées vers le secteur des spécialistes. Sanofi-Aventis, qui est centré sur les petites molécules, signe en novembre 2007 un accord avec la société de biotechnologie Regeneron (US) pour le développement d'un anticorps monoclonal. Bristol-Myers Squibb a annoncé en décembre 2007 la vente de certaines de ses activités pour allouer ces ressources aux biotechnologies.

Les deux tableaux suivants indiquent la part des produits biologiques et des petites molécules dans le portefeuille des principaux acteurs pharmaceutiques en 2006 et en 2012, hors vaccins.

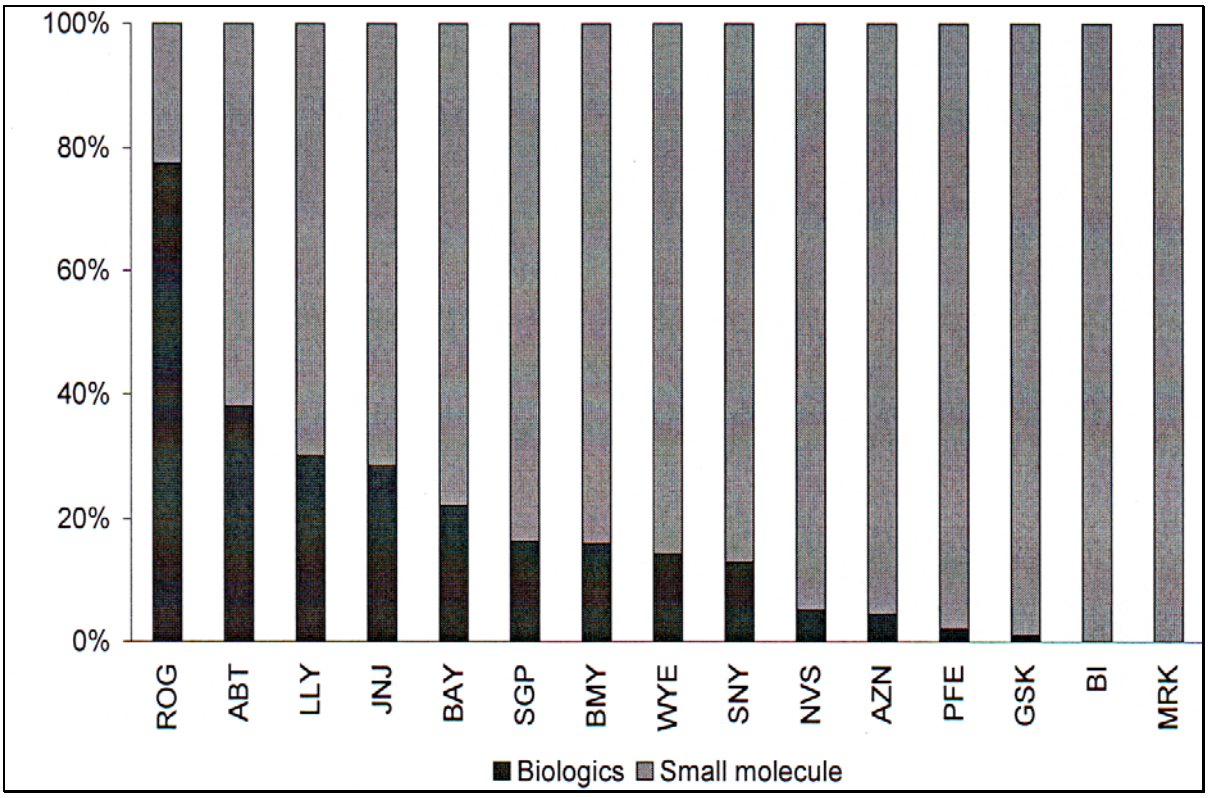
PART DES BIOLOGIQUES ET DES PETITES MOLECULES EN 2006



ROG : Roche Genentech, JNJ : Johnson & Johnson, LLY : Lilly, BAY : Bayer, SGP : Schering Plough, ABT : Abbott , Wye : Wyeth, SNY : Sanofi Aventis, BMY : Bristol-Myers Squibb, AZN : AstraZeneca, PFE : Pfizer, NVS : Novartis, BI : Boehringer Ingelheim, GSK : Glaxo SmithKline, MRK : Merck
Source : Datamonitor, MIDAS Sales Data, IMS Health, avril 2007

[41] cf. p. 15

PART DES BIOLOGIQUES ET DES PETITES MOLECULES EN 2012



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

La comparaison entre ces deux tableaux indique la part croissante des biotechnologies dans les portefeuilles des compagnies pharmaceutiques. Roche Genebtech reste le plus engagé dans les biotechnologies avec Abbott, Lilly, Johnson & Johnson ; Novartis émerge ainsi que GlaxoSmithKline. Deux entreprises restent dans le segment des petites molécules : Merck et Boeringer Ingelheim. Le graphique indique aussi que si le potentiel de croissance des anticorps monoclonaux est fort, les petites molécules représentent et représenteront encore la grande majorité de la production pharmaceutique d'ici à 2012.

En tout état de cause, quelle que soit la stratégie choisie, **les produits doivent dorénavant être réellement innovants leur permettant la reconnaissance de leur innovation** (cf. la notion de Service Médicalement Rendu [42]), déterminant un prix de vente élevé.

Si la molécule est innovante, il est alors possible de la décliner dans d'autres applications. Ainsi, Mabthera (rituximab) de Roche concerne notamment les maladies auto-immunes, les scléroses multiples, les lymphomes non Hodgkin, les lymphomes, l'arthrite rhumatoïde. On parlera alors de multibuster, molécule répartie sur plusieurs axes thérapeutiques. Cette gestion du cycle de vie des molécules a pour objectif de rentabiliser les efforts de R&D des sociétés.

A la molécule innovante peut aussi s'ajouter l'innovation galénique qui permet de renforcer le cycle de vie du produit (exemple : les patchs, les implants, l'insuline inhalée pour le diabète) ou l'innovation packaging (sprays préremplis, seringues préremplies, …).

Une nouvelle dimension de la recherche apparaît aujourd'hui : **la recherche précompétitive ou pré-concurrentielle. Elle s'inspire de l'industrie automobile où les constructeurs s'unissent pour former un pool pour mettre en commun des connaissances très en amont de la recherche. Dans ce cadre, des groupes privés-publics pourraient jouer leur rôle. Une association avec la CNAM pourrait être bénéfique concernant des données épidémiologiques pour la recherche future.**

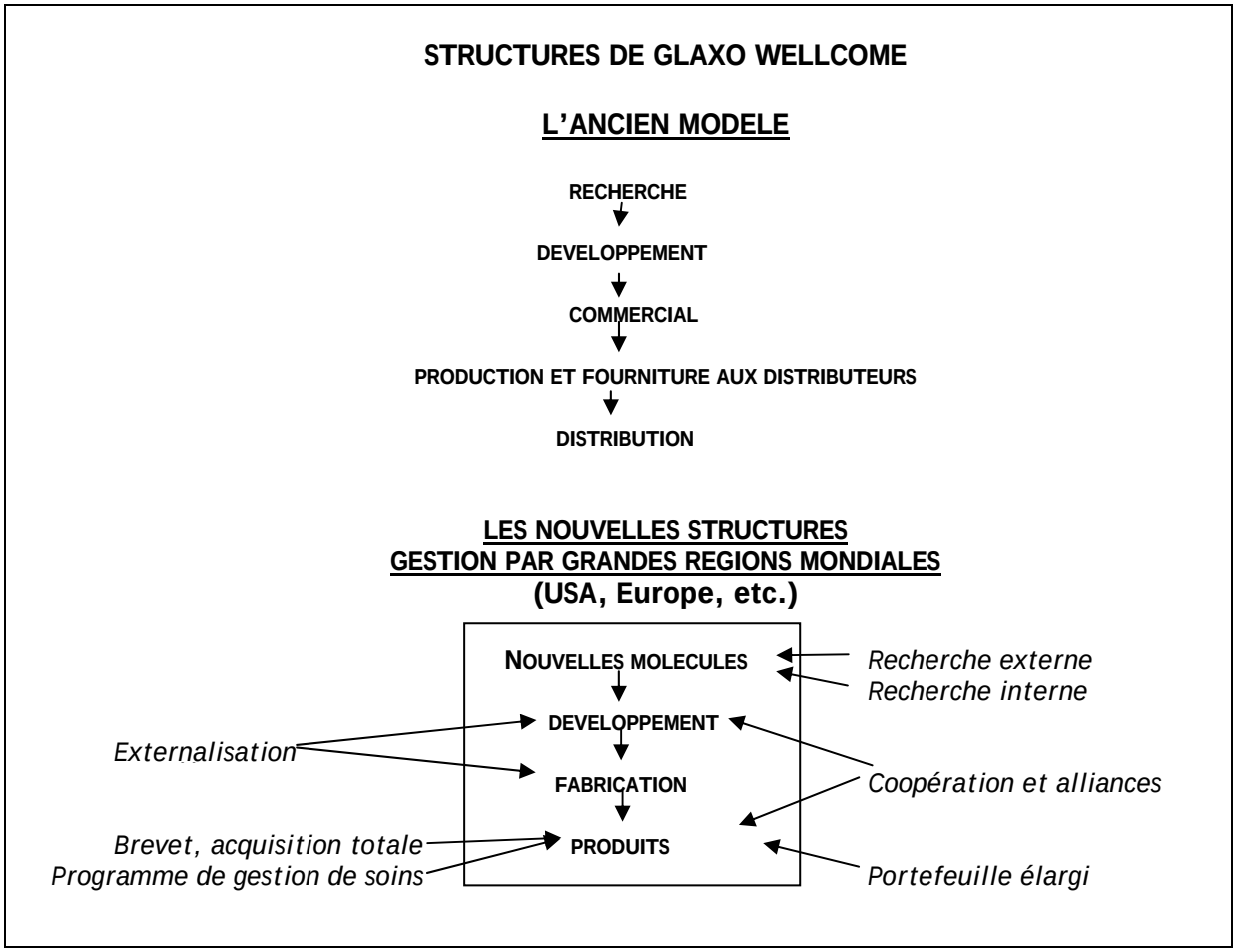
(42) Le Service Médicalement Rendu : SMR.

Ainsi, l'innovation fera la différence dans un marché globalement en moindre croissance mais où existent encore d'énormes gisements dans des pathologies qui n'ont pas encore reçu de thérapies satisfaisantes (cancer, asthme, migraine, dégénérescence des cellules nerveuses) ou celles existantes, mais pouvant être améliorées. La guérison de nouvelles pandémies et la généralisation de l'accès au soin constituent des opportunités pour les années futures. Mais, il est vrai qu'on assiste progressivement à la fin des me-toos [43].

Devant le coût de cette recherche, les sociétés vont devoir restreindre leur champ d'action et définir des priorités dans les axes de recherche. Chez Merck, la recherche se concentre dorénavant sur un nombre limite de franchises estimées prioritaires (9 classes) [44], les deux-tiers des investissements se feront dans les classes prioritaires, un tiers sur des franchises plus opportunistes (exemple, l'ophtalmologie). On est loin où les leaders pharmaceutiques souhaitaient être présents dans la majorité des classes thérapeutiques pour être un interlocuteur global pour les HMO.

3.3 - L'organisation interne de la recherche

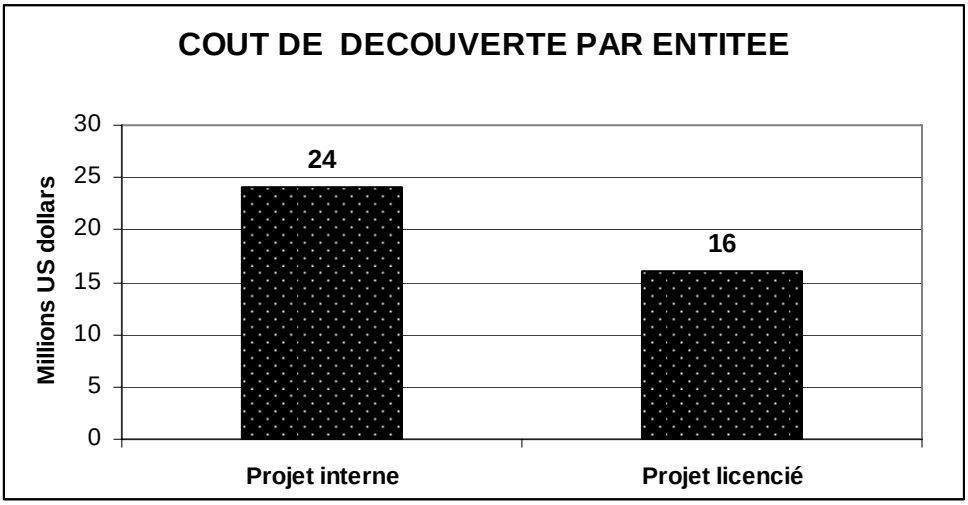
Si l'allocation d'un budget est nécessaire à la recherche, les compagnies pharmaceutiques essayent d'élaborer aussi une **organisation pertinente** qui permettrait à leur recherche d'être plus performante en augmentant le nombre de molécules effectivement mises sur le marché et donc, en diminuant leur taux d'attrition.



[43] Me-too : molécule nouvelle ayant une structure chimique connue et ne présentant aucune amélioration thérapeutique par rapport aux molécules existantes.
[44] cf. fiche Merck p.87

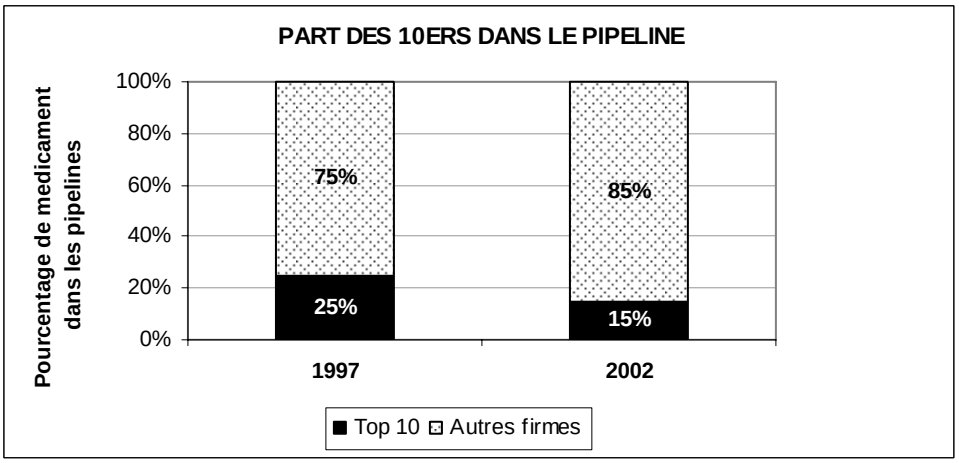
Une première réorganisation a été dans les années 1990, Glaxo Wellcome (aujourd'hui GlaxoSmithKline) avait fait évoluer l'intégration verticale traditionnelle vers une organisation plus ouverte sur l'extérieur (cf. graphique ci-dessus).

Mais la rentabilité n'était pas toujours au rendez-vous. Les budgets consacrés à la R&D n'étaient pas synonymes de productivité [45]. Les coûts moyens de découverte d'une molécule seraient même plus chers pour une molécule venant de la recherche interne par rapport à un projet licencié (chiffre 2004).



Source: Merrill Lynch, Booth & Zemmel,

D'ailleurs, la contribution des 10ers leaders pharmaceutiques dans le nombre de molécules en R&D a même diminué entre 1997 et 2002. Si leur part était de 25 % en 1997, elle est tombée à 15 % en 2002.



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

Au fur et à mesure de l'ouverture sur l'extérieur et des acquisitions de molécules licenciées à des start-up, la question de la productivité de la recherche interne des groupes est devenue cruciale en ces temps difficiles par la perte des brevets de leurs grandes molécules.

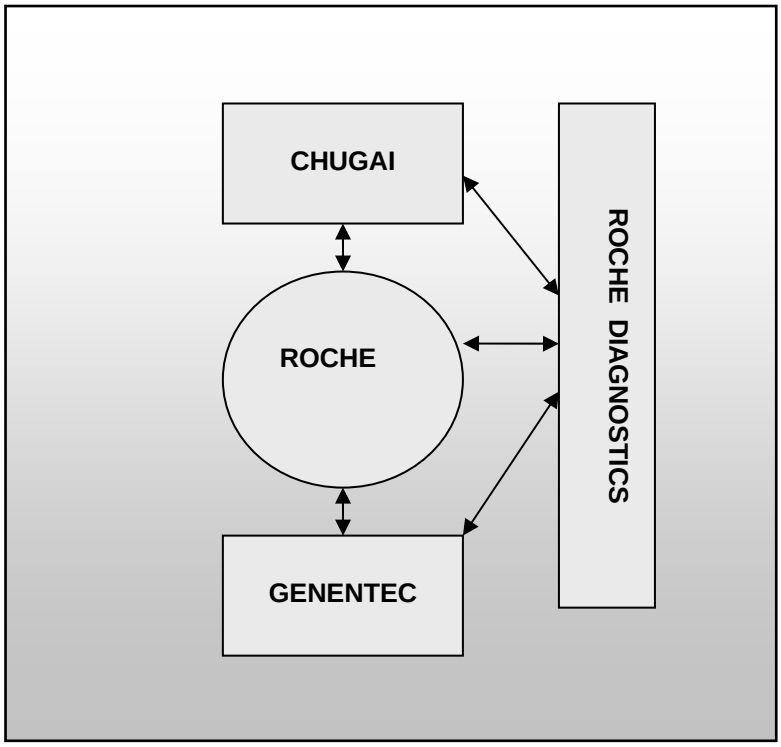
(45) N. Weinmann – Groupes pharmaceutiques mondiaux « moyens » - Quelles alternatives – 2003. p. 33 et 36.

GlaxoSmithKline (GSK) a réalisé en 2001 une réorganisation complète de sa R&D en l'articulant autour de 8 Centers of Excellence for Drug Discovery (CEDDs), spécialisés dans une aire thérapeutique, avec chacun 400 à 600 employés. Un 9ème a été créé quand GSK a acquis Domantis en décembre 2006.

Comparables à d'importantes start-up de biotechnologie, **ces centres ont une autonomie et sont en concurrence entre eux sur les budgets**. Le résultat a été l'augmentation du nombre de molécules en début de phase de R&D. En 2001, le pipeline ne comportait que 118 molécules, en février 2007, près de 210 produits pharmaceutiques et vaccins sont en développement. Mais ces nouvelles molécules ne seront sur le marché qu'après 2011 et certaines d'entre elles n'aboutiront pas sur le marché (taux d'attrition). Néanmoins, cette nouvelle organisation donne à GlaxoSmithKline une opportunité de croissance à long terme.

Elle a été adoptée par la suite par d'autres sociétés pharmaceutiques. Ainsi, Roche a organisé sa R&D autour de 5 « Disease Biology Aerea » (DBA) chargées de l'ensemble d'un domaine thérapeutique (recherche, recherche clinique et développement précoce, développement clinique et marketing stratégique). Ce modèle devrait faciliter un processus décisionnel plus rapide et plus simple, grâce au regroupement des savoirs faire dans une aire thérapeutique. Chaque DBA est autonome, elle agit également comme une start-up.

Roche a aussi également élaboré une organisation d'ensemble pour renforcer son activité par des acquisitions de petites ou moyennes sociétés. L'ensemble travaille en réseaux « networked pharma ».



Il acquiert Genentech en septembre 1990, lui permettant de prendre le départ dans les biotechnologies avec dix à quinze ans d'avance par rapport à ses pairs. En 1997, il rachète Corange à Boehringer Ingelheim spécialisé dans les produits de diagnostics. En 2002, Roche fait l'acquisition du laboratoire japonais Chugai, spécialisé notamment dans les anticorps monoclonaux et le cancer. Cet ensemble cohérent permet d'allier la chimie, la biotechnologie et les diagnostics, ce dernier prenant de l'importance dans les médecines plus personnalisées de l'avenir.

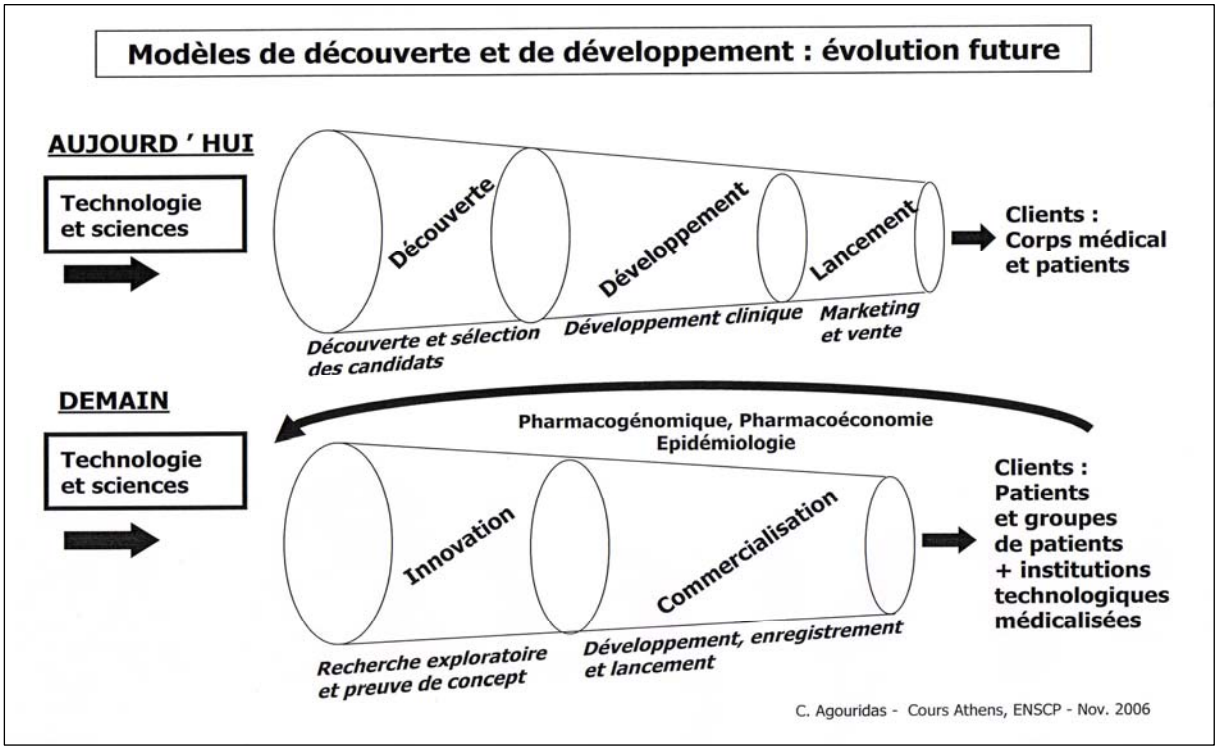
L'objectif est la contribution de chaque entité à renforcer la R&D de Roche. Ces sociétés conservent leur indépendance plutôt que d'être intégrées. Roche garde une option de licence sur leurs produits dans certains pays. Genentech lui a ainsi permis de générer une forte croissance et de pénétrer le marché américain dans un domaine à forte valeur ajoutée (les anticorps monoclonaux), où la compagnie suisse était absente.

A cela s'ajoute des prises de participations, comme dans Basilea, société biopharmaceutique centrée sur les antibactériens et les antifongiques [(46)].

La dernière société à avoir modifié profondément sa structure pour mieux capter les marges est AstraZeneca. En septembre 2007, il annonce vouloir externaliser l'ensemble de ses activités de fabrication de médicaments d'ici à dix ans. La fabrication n'est plus considérée comme son cœur de métier. Son objectif est d'innover et de bâtir des marges, c'est-à-dire, ce qui sera maintenu au sein de la société est la recherche et la commercialisation.

Ce modèle d'AstraZeneca pourrait être suivi par d'autres compagnies pharmaceutiques.

On pourrait d'ailleurs pousser le schéma en ne gardant que l'innovation, c'est-à-dire la recherche jusqu'à la preuve du concept, le développement étant réalisé par des CRO [47]et la production étant aussi externalisée. Ce changement s'expliquerait aussi par la fin du modèle des pathologies de masse, qui exigeait une force de vente et de marketing importante pour rentabiliser la molécule. La stratégie mise au point est de capter une meilleure productivité de la R&D par le biais d'autres stratégies, d'autres organisations de la R&D et même de la société.



Toutefois, on peut se poser la question du financement de la R&D. La forte valeur ajoutée est dans la fabrication des substances actives (API) qui peut ensuite financer la R&D. A Singapour, la R&D et la fabrication des substances actives sont sur le même territoire. Cela dépend, bien sûr, si l'entreprise fabrique elle-même ses substances actives.

---

(46) Roche Finances Limited détient 18.11% dans Basilea. Créé en 2002, Basilea China est le rapprochement de Basilea Pharmaceutical Ltd, BHh Investitioner Ltd (BPH) et Basilea Pharmaceutical China Ltd.

47 Contract Research Organisations réalisent les essais cliniques pour le compte des grands laboratoires.

3.4 – La localisation des sites de recherche

La recherche s'est effectuée, dans un premier temps, dans le pays d'origine de la compagnie pharmaceutique lui permettant d'être plus proche des centres de décision stratégique de la maison-mère. En conséquence, les sociétés américaines auront leurs centres de recherche aux Etats-Unis, les sociétés françaises en France ; mais cette organisation évolue. Avec les fusions et les acquisitions, les acquéreurs ont eu à gérer des centres de recherche dans différents pays, qui ne représentaient pas d'ailleurs l'objectif de leur transaction.

Les coûts de R&D augmentant, on assiste à la rationalisation des centres de R&D et à des fermetures de certains d'entre eux. Aventis (aujourd'hui Sanofi-Aventis) a fermé son site de Romainville, Pfizer a également fermé quatre sites, dont deux en Europe, seul reste en Europe le centre de recherche de Sandwich (Grande-Bretagne).

La recherche est devenue globale, les centres de recherche ont souvent un statut de « laboratoire global », spécialisé dans un domaine précis ou chargé de développement de produit ou de procédé pour le marché mondial. Les Etats-Unis représentent toujours actuellement la 1ère implantation pour les sites de R&D[48]. Plus encore, des centres de décision émigrent vers les Etats-Unis (exemple, Novartis transfère le siège de sa recherche mondiale aux Etats-Unis à Cambridge, en 2002). Les Centres de veille technologique se situent souvent aux Etats-Unis (exemple : le département « Alternative Drug Discovery Initiative » de GlaxoSmithKline). Toutefois, si l'on agrégeait les données de l'Unions Européenne, l'écart avec les Etats-Unis serait plus faible quoiqu'encore significatif.

La création de nouveaux centres est rare. Il s'en crée principalement en Asie et parfois aux Etats-Unis.

En Asie (Chine [(49)], Inde), leur établissement est dû à la présence d'un important marché potentiel. Il faudrait d'ailleurs distinguer les centres de recherche et ceux de développement, ces derniers étant plus nombreux pour bénéficier des coûts moins onéreux des essais cliniques et du recrutement plus aisé des patients. Ainsi, Novartis a créé en 2007 un centre de recherche clinique en collaboration avec l'institut de recherche et le centre hospitalier universitaire de Shanghai. Ces centres permettent aussi une proximité avec leur marché futur (respect des règles des autorités sanitaires nationales, réactivité à la demande).

Plusieurs sociétés ont ouvert des centres de recherche : Novo Nordisk en 2002, Roche en 2004, Pfizer en 2005, Novartis en 2006, ont créé aussi leur propre centre de R&D en Chine. AstraZeneca construit un nouveau centre de recherche à Shanghai en Chine, qui sera centré sur les bio-marqueurs utilisés pour le cancer et qui devrait ouvrir en 2008[(50)]. GlaxoSmithKline a annoncé en mai 2007 l'ouverture d'un nouveau centre de R&D en Chine à Shanghai, dédié à la recherche sur la neuro-dégénérescence. Sanofi-Aventis a indiqué qu'il voulait que la Chine devienne le 4ème pôle mondial de sa recherche[51].Cette tendance sera amplifiée dans l'avenir puisque d'après l'enquête de la CNUCED en 2005, la Chine devrait devenir, d'ici à 2009, le premier lieu d'implantation des activités de recherche des entreprises multinationales (toute branche confondue), devant les Etats-Unis et l'Inde. Ce dernier constitue aussi une destination intéressant les sociétés pharmaceutiques. Sanofi-Aventis a inauguré, en décembre 2007, son premier centre de développement sur l'île de Goa en Inde. AstraZeneca a inauguré de nouveaux laboratoires de process et de développement en Inde près de son centre de R&D à Bangalore en 2007[52]. Certains estiment d'ailleurs que ce pays serait plus intéressant que la Chine. Elle forme d'ailleurs 60 000 docteurs en sciences de la vie par an.

---

[48] N.Weinmann – la globalisation des leaders pharmaceutiques. Année 2005

[(49)] La Chine est pressentie comme le plus important marché pharmaceutique en 2050.

[(50)] Il sera dédié à l'étude des causes infectieuses de cancers, en particulier aux liens entre cancer du foie et hépatite B. Il embauchera 400 chercheurs recrutés dans les institutions universitaires, biotechnologiques et pharmaceutiques du pôle scientifique émergent de Shanghai.

[51] L'Usine Nouvelle -6 décembre 2007.

[52] AstraZeneca n'a que 4 unités de ce type dont un seulement situé hors d'Europe : 2 unités au Royaume – Uni et 1 en Suède.

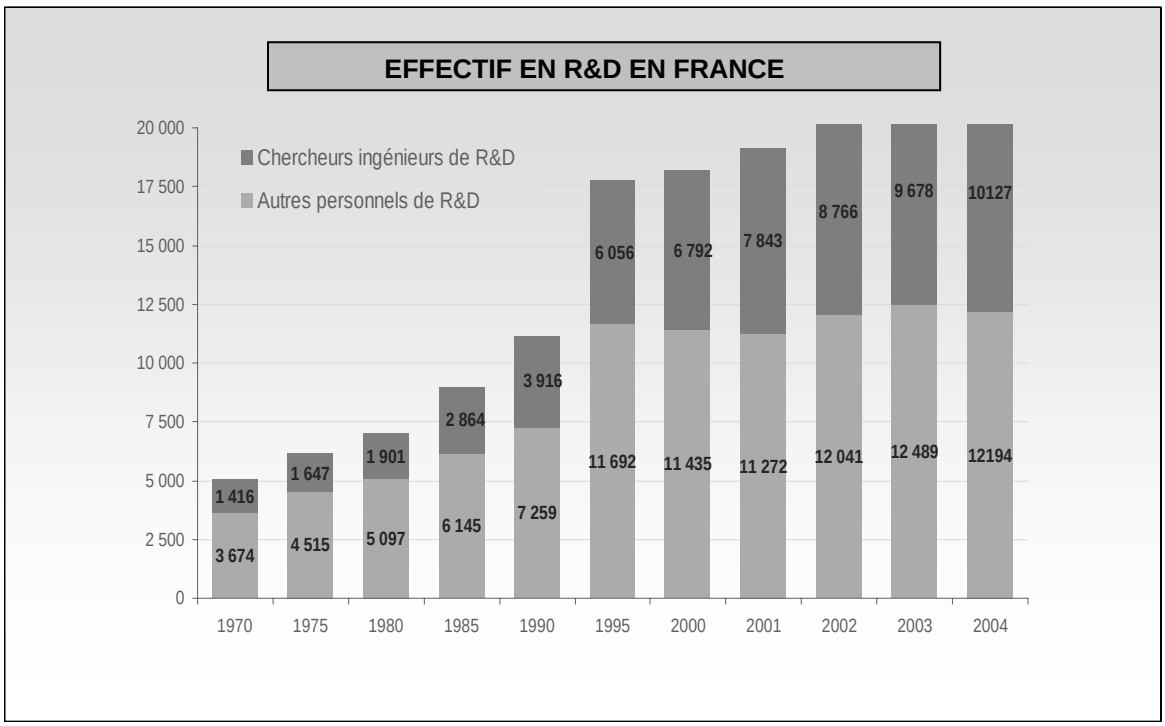
Novartis a créé un centre de recherche à Singapour pour les maladies infectieuses.

La limite des créations de centres de recherche dans les pays en développement est le respect des brevets. En 1995, l'Inde s'est mis en conformité avec les règles de l'OMC et la situation devrait petit à petit être identique aux pays industrialisés, même si des difficultés sont encore constatées [(53)].

La création de centre de recherche se fait également aux Etats-Unis. . Pfizer a ainsi décidé en 2006 la mise en place d'une division recherche dans la région de San Francisco où existe une concentration de savoir-faire en biotechnologie. Cette localisation permet de tisser des liens avec les académies et l'industrie locale, particulièrement les start-up, afin de bénéficier des compétences scientifiques et des avantages technologiques locaux.

L'Europe quant à elle, en dépit d'initiatives récentes, peine à réaffirmer son attractivité pour la localisation des investissements de R&D, au bénéfice des Etats-Unis, principalement plus axés sur les biotechnologies ou à celui de nouveaux marchés (l'Inde et la Chine). Des mesures récentes (pôles de compétitivité) mettent un certain temps avant d'en voir les conséquences.

En France, on assiste depuis le milieu des années 1990 à un arrêt de la progression des effectifs de R&D dans l'industrie pharmaceutique. Toutefois, les effectifs concernant les biotechnologies sont en croissance, avec le support des principaux pôles de compétitivité dédiés.



Source : Ministère de la Recherche

La France semble avoir perdu son rang, sauf pour les vaccins. Une des causes est sa recherche fondamentale de moins en moins mise en valeur. D'ailleurs, le nombre de Français recevant le prix Nobel diminue[54]

La localisation des centres dépend de la qualité de l'enseignement académique, de la densité de compétence, de la mitoyenneté avec cette compétence. Un centre de recherche ne peut plus être isolé. Aux Etats-Unis s'ajoutent l'argent disponible et la notion de risque plus développée, qui a permis un foisonnement de nouveautés. Il existe toutefois en France certains pôles de compétence : Paris, Toulouse, Lyon pour le cancer ; Paris, Marseille pour le virus du sida.

---

(53) Novartis a intenté un procès au gouvernement indien concernant l'anti-cancéreux Glivec, dont le brevet a été refusé par les autorités, affirmant qu'il n'était pas plus efficace que sa version précédente.

54 Cf annexe « Favoriser les sciences fondamentales » p. 154

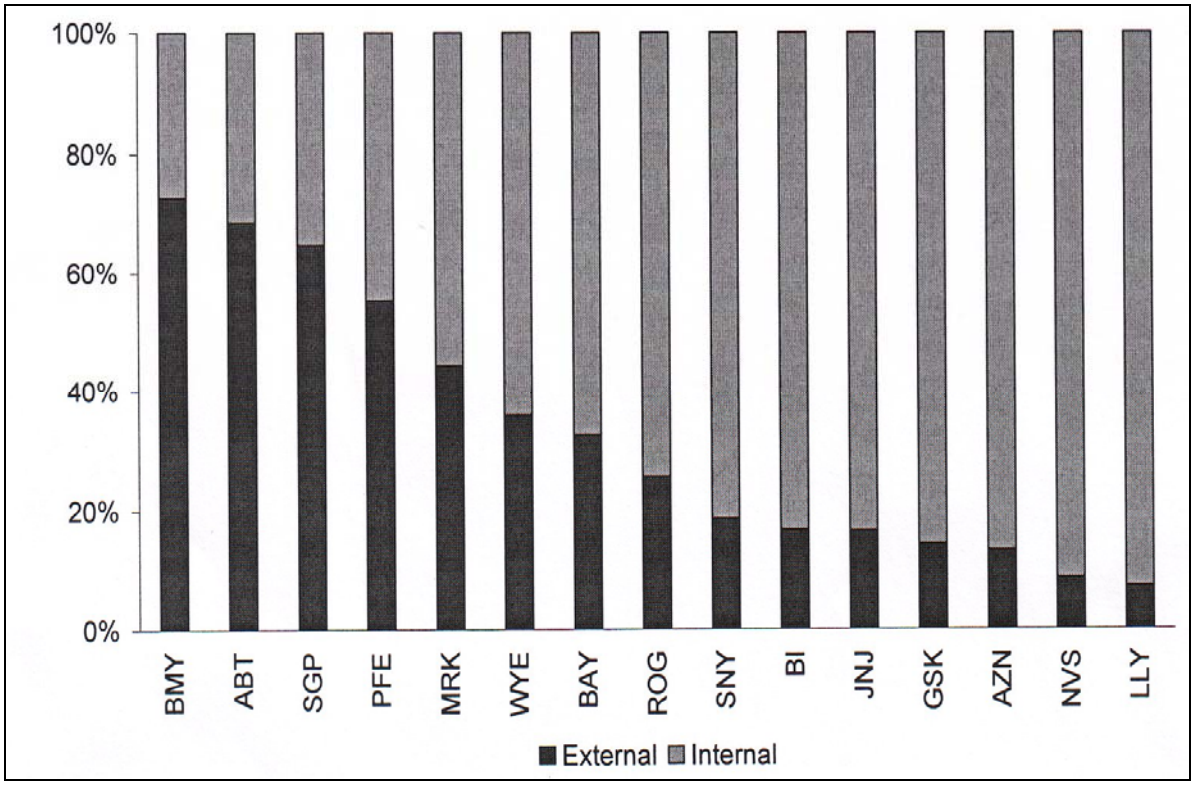
Les structures de valorisation de la recherche universitaire/ académique[55] sont en revanche améliorables.

Il est sûr qu'aujourd'hui, la stratégie au niveau de la R&D se fait au niveau mondial. Les capacités de R&D sont en plein rééquilibrage par suite d'une nouvelle réorganisation de la R&D des groupes et des opportunités offertes par les nouveaux marchés. Et puis, les grandes sociétés ne veulent plus être perçues comme des sociétés nationales, elles sont des « World research pharmaceutical companies », signe annonciateur d'un changement dans leur stratégie, même si leur ancrage historique continue de compter.

3 .5 - Les accords

Pour pallier à un portefeuille de molécules jugé faible, les sociétés pharmaceutiques vont passer des accords pour combler le déficit de molécules mises sur le marché, même celles qui avaient mis l'accent sur leur recherche interne.

PART DES MOLECULES EXTERNES ET INTERNES EN 2006



BMY : Bristol-Myers Squibb, ABT : Abbott, SGP : Schering Plough, PFE : Pfizer, MRK : Merck, Wye : Wyeth BAY : Bayer, ROG : Roche Genentech, SNY : Sanofi Aventis, BI : Boehringer Ingelheim, JNJ : Johnson & Johnson, GSK : Glaxo SmithKline, AZN : AstraZeneca, NVS : Novartis, LLY : Lilly.

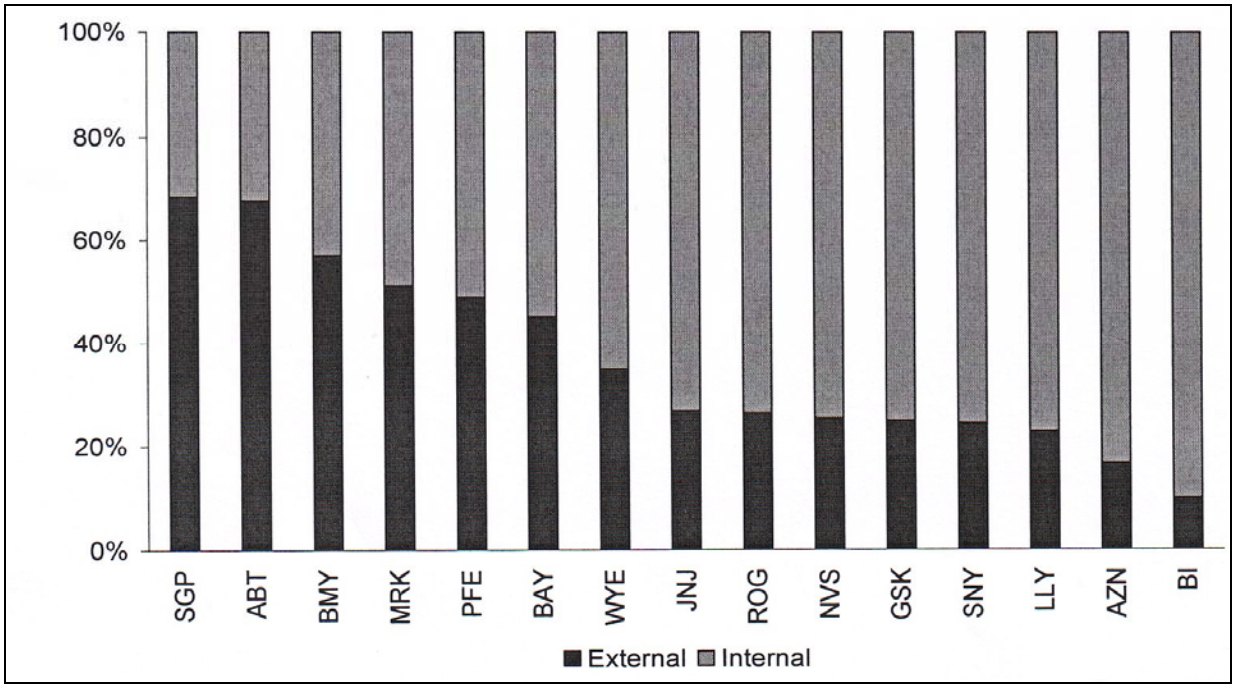
Source : Datamonitor, MIDAS Sales Data, IMS Health, avril 2007 (Sur les 7 principaux marchés)

[55] Cf. Rapport sur la valorisation de la recherche. Inspection générale des Finances. Janvier 2007

En 2006, les principales sociétés qui ont le plus licencié des molécules (in-licensing) sont Bristol-Myers Squibb, Abbott, Schering Plough. A l'opposé, Lilly, Novartis, AstraZeneca ont un portefeuille composé principalement de molécules trouvées en interne.

Et cette tendance devrait s'accroître dans les années à venir. En 2012, Schering Plough, Abbott, Bristol- Myers Squibb sont les principales compagnies à acquérir des molécules à l'extérieur. L'ensemble des sociétés augmente leur part de molécules licenciées (in-licensing). Seul Boeringer Ingelheim diminue ce ratio.

PART DES MOLECULES EXTERNES ET INTERNES EN 2012



Source : Datamonitor, MIDAS Sales Data, IMS Health, avril 2007 (Sur les 7 principaux marchés)

3.5.1 - Les différents types d'accords

Les accords peuvent répondre à différents objectifs : avoir une nouvelle molécule, entrer dans une nouvelle classe thérapeutique (aspect stratégique) ou des critères commerciaux.

On distingue donc différents types d'accords :

- les accords sur des produits déjà mis sur le marché. Ils permettent d'accroître rapidement le chiffre d'affaires, mais ils peuvent coûter très cher ;

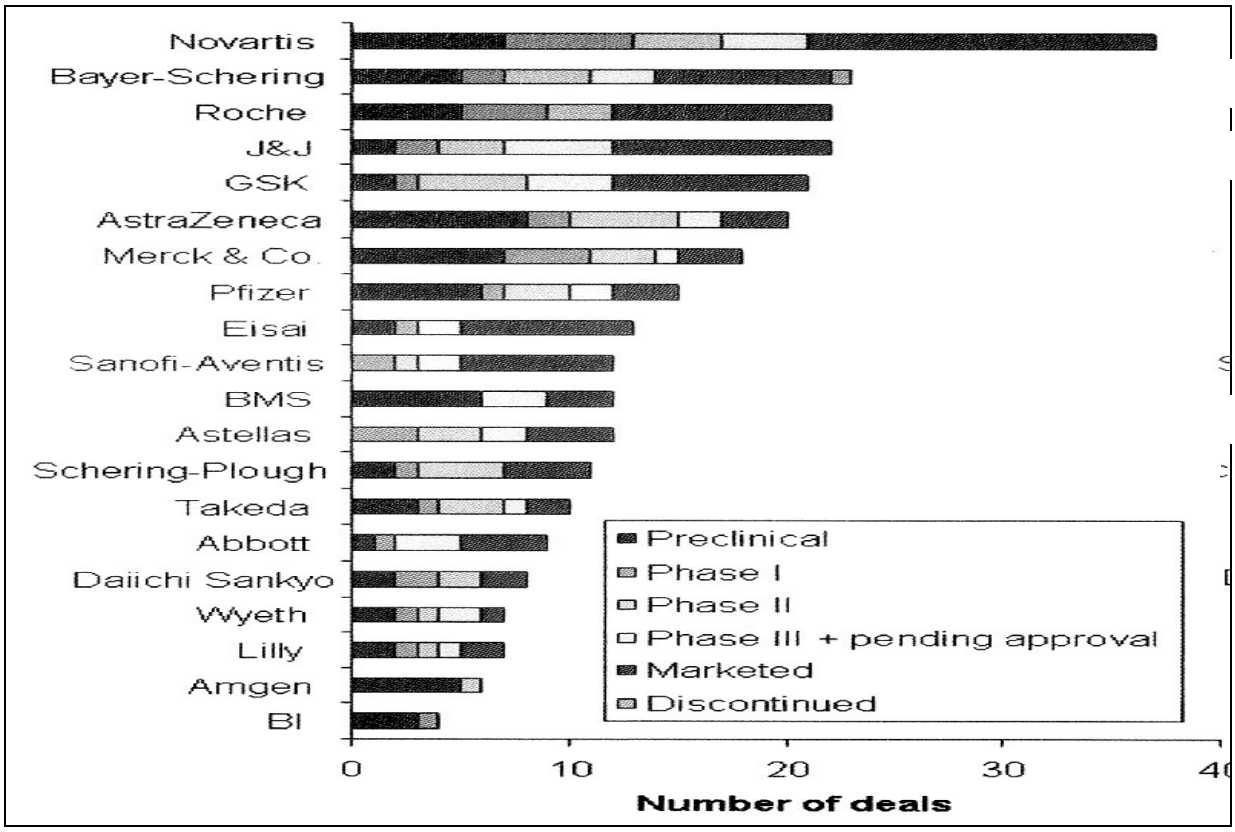
- les accords sur des molécules en développement dans le pipeline ;

- les accords de recherche (discovery) concernant une classe thérapeutique pour obtenir des médicaments candidats, ou l'accès à une technologie particulière, qui, si elle était intégrée au groupe, serait trop onéreuse. Ils permettent ainsi aux groupes d'actualiser à moindres frais leurs connaissances, de conserver leurs réserves de cash, qui dans le cas d'une acquisition verrait la diminution de l'action de la compagnie. Ces accords leur permettent ainsi d'avoir accès à des ressources rares au niveau mondial.

Les sociétés ont plus majoritairement axé leur stratégie sur des accords en R&D que sur des molécules déjà mises sur le marché. La raison en est leur coût qui diminue leur rentabilité.

En 2005-2006, Novartis a été le principal acteur avec 37 accords signés, suivi de Bayer-Schering (23 accords), Roche (22) et Johnson & Johnson (22). Les six premières compagnies ont signé à elles seules 50% des accords des 20ères sociétés pharmaceutiques[56].

REPARTITION DES ACCORDS DES 20ERS
2005-2006



Source : MedTrack, septembre 2007, datamonitor

A l'opposé, certaines compagnies pharmaceutiques ont préféré leur indépendance en nouant un nombre restreint d'alliances : Boeringer Ingelheim, Eli Lilly, Wyeth préfèrent concentrer leurs efforts sur la recherche en interne.

Concernant le développement d'une molécule achetée à une société, les molécules en phase III étaient privilégiées [(57)], bien que leurs coûts soient plus élevés, mais le risque de ne pas atteindre le marché est moindre, il est donc plus facile d'entrevoir alors un retour sur investissement rapide. Ce type d'accord leur permet également de combler le « gap » entre manque de molécules en fin de développement dans leur pipeline prêtes à être mises sur le marché et la diminution de leur chiffre d'affaires suite à la perte des brevets de leurs produits phares. Toutefois, en 2006, les « big » pharmas licencient plus de molécules en phase II. Le nombre de molécules intéressantes en phase III pouvant être achetées se font plus rares aujourd'hui et leur coût s'est renchéri.

[56] Datamonitor : Product licensing deals and Trends . 11/2007
[(57)] Datamonitor : Licensing Strategies – 2005.

NOMBRE TOTAL D'ACCORDS (In –licensing)

	2001	2006
- Pré-clinique/Phase I (1)	1	18
- Phse II	9	14
- Phse III/NDA	16	7
- **TOTAL**	**26**	**39**

Source : Bionest Partner (1) avec un paiement initial supérieur à 1 milliard de dollars

Les Etats-Unis représentent le principal pays originaire des partenariats connus [58], sa compétence scientifique est largement reconnue ainsi que la présence de sources financières importantes. Toutefois, des disparités existent, cette tendance est naturellement prépondérante pour les big pharma américaines (63 % des accords)[59], alors que les sociétés japonaises ne lient des contrats avec les Etats-Unis qu'à hauteur de 35,6 %[60]. Pour affronter les Etats-Unis, il faut déjà avoir une envergure financière importante. Aussi, Servier a-t-il préféré pour l'instant se tourner vers d'autres pays : l'Australie dans le domaine du système nerveux central, à l'Université de Caen, à Montpellier en France et à Shanghaï en Chine. Les accords avec le Japon sont souvent limités à des accords de co-promotion de molécules en vente sur le marché japonais. Quant aux compagnies européennes, notamment GlaxoSmithKline et Sanofi-Aventis, elles réalisent principalement des accords avec des sociétés d'Amérique du Nord, Roche et Bayer nouent plus d'accords avec les Européens [61].

Mais dans l'avenir, les compagnies pharmaceutiques devront distribuer les partenariats et les études dans de nouvelles zones géographiques. On assistera alors à un déplacement vers l'Inde et la Chine. Ce mouvement s'amplifiera dans les cinq à dix ans à venir.

3.5.2 - Le coût des accords

Le coût des accords se décompose en plusieurs éléments :

- le paiement initial, (upfront payment) que la compagnie paye pour avoir un droit sur le produit dans certaines zones géographiques. Il peut inclure une prise de participation dans le capital de la société licenciant la molécule. Ainsi, Bristol-Myers-Squibb a acquis 20 % du capital d'ImClone dans le cadre du contrat de licence signé en 2001 pour Erbitux. Généralement, le versement est effectué en cash.

- les versements d'étape (milestones payments) au fur et à mesure de l'avancement du développement d'une molécule. Les deux parties peuvent décider aussi de se partager les coûts de développement.

- les redevances (royalties, milestones) sont proportionnelles aux chiffres d'affaires de la molécule (de 10 % à 30 %) ou de son profit. Exemple, Lilly a un accord de co-développement pour Byetta (exenatide) d'Amylin. Les profits sont partagés aux Etats-Unis entre les deux sociétés qui réalisent la co-promotion du produit, alors qu'hors des Etats-Unis, Lilly détient 80 % des profits puisqu'il est le seul à en réaliser la promotion.

Pour évaluer une licence pour un produit, Lilly utilisait cette formule : en multipliant le chiffre d'affaires par 2,7 avant que la molécule ne perde son brevet. Et d'après l'analyse de

(58) La connaissance des partenariats dépend de la politique de communication voulue par la société.
(59) Wyeth fait exception en liant majoritairement des accords avec des sociétés européennes.
(60) Datamonitor. Licensing strategies. P. 93.
(61) Datamonitor – Licensing Strategies, p. 95, fig 29 10/2005

Datamonitor sur les accords entre 2000 et 2004, le coefficient varie entre 1,9 à 4,3, avec une moyenne de 2,8 pour les accords passés par les 20 premières compagnies pharmaceutiques [62].

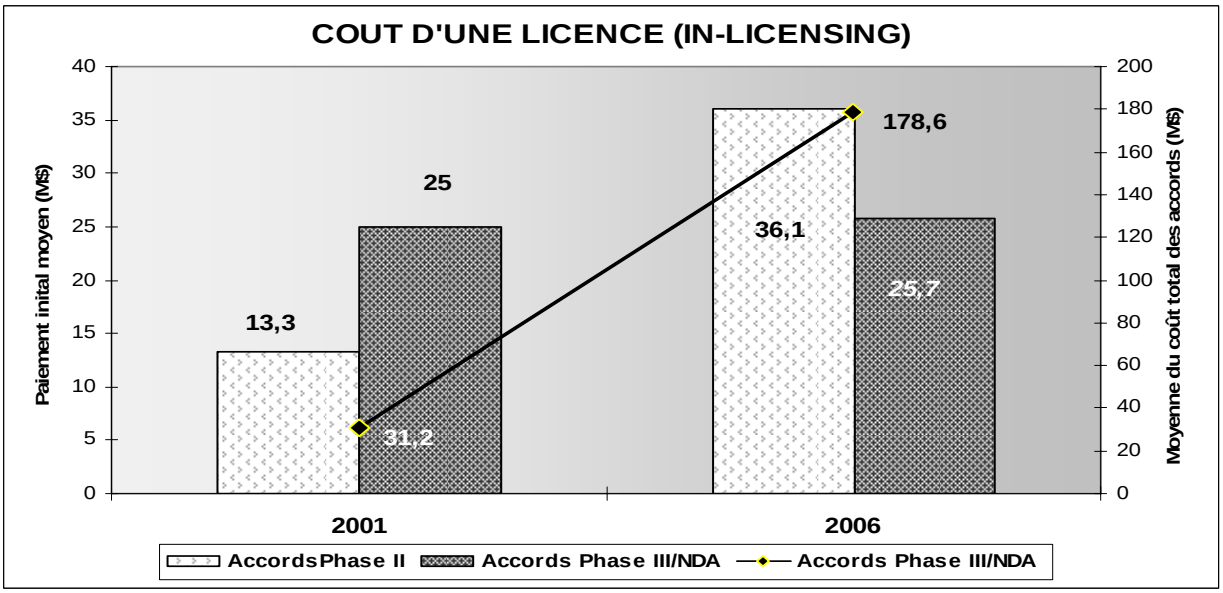
Les taux se situaient en moyenne en 2004 :

- à 10 % sur les ventes pour une molécule en phase préclinique,
- à 15 % « « « « en phases I et II,
- à 30 % « « « « en phase III.

Parmi les différents coûts composant les licences, on constate la forte augmentation des royalties.

Source : Merrill Lynch - Recombinant capital consultants

Au total, le coût total des accords a été multiplié par 6 environ entre 2001 et 2006.



Source : Bionest partners

[62] Datamonitor : Licensing Strategies – 10/2005.

Mais dépasser un certain niveau, le retour sur investissement de la molécule licenciée devient impossible. En conséquence, licencier une molécule comporte également ses limites par les coûts devenant de plus en plus prohibitifs. Une autre stratégie pourrait être d'acquérir une petite société comprenant un pipe-line intéressant.

3.5.3 - La gestion des accords

Le nombre et la complexité des accords demandent aujourd'hui une véritable gestion. Il existe dorénavant une cellule au sein de la société pharmaceutique pour s'en occuper. GlaxoSmithKline a créé Alternative Drug Discovery Initiative, dont l'objectif est de faire de la veille technologique pour toutes les filiales et de s'occuper également de la stratégie. Chez Roche, une entité de 60 personnes s'occupe uniquement de la gestion des partenariats. L'objectif est de gérer les différentes composantes des alliances, d'identifier des opportunités. Ce service comporte 3 divisions :

- la gestion des accords,
- l'identification de nouvelles sources d'innovation,
- et la transaction.

Chez Merck&Co, une équipe est chargée d'identifier, d'évaluer, de négocier et de concrétiser les opportunités de licence. Ces dernières sont identifiées par des équipes régionales (Amérique du Nord, Europe, Japon, Australie, Inde et Chine). L'équipe sur l'Europe se compose de 5 « éclaireurs » [(63)].

De nombreuses compagnies adoptent maintenant le même type d'organisation afin de mieux identifier les opportunités de licence et de les gérer au mieux car la gestion d'un accord est complexe. Certains estiment que seulement 10 % des partenariats réussissent, 20 à 30 % sont des demi-succès et plus de la moitié sont des échecs [(64)].

La réussite d'un accord nécessite une synergie entre les intérêts fondamentaux des partenaires. Il est important d'avoir une offre flexible et créative qui permet d'exploiter les synergies des deux parties.

La « big pharma » doit savoir attirer les sociétés, les start-up, elle doit pour cela être un « partner of choice » et savoir donner la certitude que le contrat ne va pas échouer par manque de communication. Des leaders pharmaceutiques ont d'ailleurs mis sur leur site internet une section « licence » permettant ainsi une transparence entre les deux parties qui comporteront de nombreux items à prendre en considération. On comprend alors toute la complexité de la gestion d'une alliance.

Dans le cadre des alliances, les industriels sont aussi très intéressés de mieux connaître le travail des grands organismes de recherche français. La question de la valorisation de la recherche publique est posée et pourrait donner lieu à des contrats entre public et privé où chacune des parties serait gagnante.

Actuellement, d'après le rapport sur la valorisation de la recherche ([65]), les grands organismes de recherche publics ne couvrent que 2% en moyenne de leur dépense de recherche par des contrats avec l'entreprise. L'université de San Francisco a des chargés de valorisation, chargés, en lien étroit avec les chercheurs, de la coordination des contrats avec l'industrie dans un domaine donné. Ils constituent ainsi une équipe d'agents commerciaux de la recherche universitaire chargés d'entretenir et développer un écosystème public-privé.

---

(63) Tim Sparey and Ray Hill: Embracing partnerships: The Merck philosophy – Scrip. Bio Partnering Today – Summer 2006.
(64) Leonardo Herrero: The partnering drama. Biopartnering Today – Octobre 2006.
65 Henri Guillaume (sous la supervision de) : rapport sur la valorisation de la recherche – janvier 2007.

3.6- Les acquisitions

Le coût croissant des accords entre certainement dans la décision de réaliser des acquisitions.

Après quelques années de répit, les acquisitions reprennent dès 2005 pour atteindre et dépasser le niveau de 2000.

Durant la période 2005-2007, les fusions ou acquisitions entre deux groupes importants ont été particulièrement nombreuses [(66)].

Leur objectif est de doper l'activité pharma pour atteindre une certaine taille critique et affronter plus facilement les marchés étrangers, notamment les Etats-Unis. Il s'agit souvent d'une stratégie de défense. En tout état de cause, si leur budget de R&D se cumule, la R&D n'est pas le principal objectif de l'opération.

Le changement par rapport aux périodes précédentes est l'importance des acquisitions concernant la R&D (37 % des acquisitions 2005-2007).

Il s'agit souvent d'acquisition de sociétés de biotechnologie.

Parmi les leaders pharmaceutiques, Pfizer a été particulièrement actif, en 2005, il acquiert trois sociétés : la société californienne de biotechnologie Angiosyn (527 millions $) spécialisée dans le contrôle de l'angiogénèse en ophtalmologie, Vicurion (US) (1,9 milliard $) lui permet de se développer dans le domaine des anti-infectieux, Bioren (US) spécialisée dans l'optimisation des anticorps à visée thérapeutique.

En 2006, il rachète Rinat NeuroSciences (US), société de biotechnologie spécialisée dans le développement de protéines thérapeutiques candidates au traitement des maladies du système nerveux central. Il prend une participation dans le capital de Nicox (France) lui permettant d'obtenir les droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie de Nicox. L'acquisition de Powderned (UK) en octobre 2006 lui permet de pénétrer le marché des vaccins basés sur l'ADN.

Roche l'a été également durant 2007. Il réalise trois acquisitions : 454 Life Science, spécialisé dans les systèmes de séquençage de l'ADN à haut débit, Bio Veris, un des leaders de l'immunochimie et Therapeutic Human Polyclonals, lui permettant d'étendre sa recherche dans le domaine des anticorps à visée thérapeutique. Il poursuit en juin sa stratégie de petites acquisitions ciblées avec Nimblogen Systems (US), société de recherche en génomique, spécialisée dans les puces ADN de haute intensité.

Début 2008, il réussit une OPA sur Ventana (US) dont la technologie sera utilisée dans les diagnostics et les médicaments.

Merck & Co a également réalisé des acquisitions de sociétés de biotechnologie en 2006 : Glycofi (400 millions $ environ), sa plus grosse acquisition depuis 2003, et Abmatix pour 80 millions $. En novembre 2006, il acquiert la société de biotechnologie Sirna pour 1,1 milliard $ lui permettant de mieux cibler l'activité des gènes.

Les opérations les plus onéreuses ont été l'acquisition de MedImmune (US) par AstraZeneca pour 15,2 milliards $ en mai 2007. Par cette acquisition, le groupe anglo-suédois entre sur le marché des vaccins et renforce ses capacités en biotechnologie. D'ailleurs, il a annoncé que MedImmune lui permettra d'avoir 30 % de molécules en développement issues de la biotechnologie contre 7 % actuellement. Il avait acquis en 2006 le britannique Cambridge Antibody

---

(66) Cette période a vu particulièrement des fusions entre des sociétés japonaises. Sankyo et Daiichi deviennent Daiichi-Sankyo en février 2005 et se place au 2ème rang de la pharmacie japonaise ; Yamanouchi et Fujisawa en avril 2005 donnent naissance à Astellas Pharma ; la division pharma du groupe pétrochimique Mitsubishi et Tanabe (Japon) fusionne en 2007 pour devenir Mitsubishi Tanabe Pharma et devient le n° 5 de la pharma japonaise.

En Europe, Solvay (Belge) rachète Fournier (France) en 2005, Bayer et Schering AG fusionnent en 2006 sous le nom de Bayer-Schering Pharma.

Technology (CAT) pour 1.2 million €. Le groupe anglo-suédois affirme ainsi sa volonté de développer sa présence dans les biotechnologies. Ces deux acquisitions lui permettent d'avoir une capacité d'innovation en biotechnologie, ce qui représente l'intérêt majeur pour les leaders pharmaceutiques.

D'autres acquisitions importantes ont eu lieu en 2006, la prise de contrôle de la société suisse de biotechnologie Serono par Merck KGaA (Allemagne) pour 10,4 milliards d'€. Merck-Serono Biopharmaceuticals conjuguera les activités pharmaceutiques classiques avec une composante biotechnologique. Une troisième acquisition importante a été celle de Chiron (US) par Novartis en 2006 pour 5,4 milliards $, permettant au groupe suisse de se renforcer dans les biotechnologies. La dernière en décembre 2007 concerne l'acquisition de MGI Pharma (US) par Eisai pour 3.9 milliards de dollars, permettant à ce dernier de renforcer son portefeuille en oncologie.

L'objectif de ces acquisitions d'acteurs en biotechnologies est de détenir rapidement un potentiel en biotechnologie leur permettant de renouveler leur R&D et d'être présent dans certaines aires thérapeutiques comme l'oncologie.

Les acquisitions peuvent aussi cibler une étape de la R&D, par exemple en acquérant des sociétés de Drug delivery technologies. Ainsi, Jonhson & Johnson a internalisé cette fonction par des acquisitions lui permettant d'appliquer ces techniques à l'ensemble de ces produits et à mieux gérer des opportunités concernant le cycle de ses produits. En 2001, il acquiert Alza qui possède également un pipeline intéressant, puis une autre société, Transform Pharmaceuticals.

Quant aux acquisitions de sociétés asiatiques, par exemple, elles sont encore peu nombreuses [(67)], mais elles devraient prendre de l'essor.

La baisse du rendement de la R&D, la réorientation de la R&D vers des classes où l'innovation est plus coûteuse conduisent à une réorganisation des compagnies pharmaceutiques. Auparavant, les acteurs pharmaceutiques ne liaient que des alliances avec des sociétés biopharmaceutiques [(68)], leur acquisition ne s'avérait pas être un levier stratégique.

Aujourd'hui, les acquisitions leur permettent d'intégrer rapidement les avancées de la biotechnologie et de chausser ainsi les bottes de 7 lieues pour ne pas rater le tournant de la biotechnologie et ses applications prometteuses.

---

(67) Mylan a acquis Matrix Labs (Inde), mais ne concerne pas la R&D

(68) Dominique Perrochon dans : le rachat de start-up dans la haute technologie – Recherche organisée par Bernard Paulré – Oct. 2002 : P. 187.

CONCLUSION

Le marché en pleine mutation et la crise de la productivité de la recherche ont engendré des lignes de rupture dans la façon de penser et d'organiser la R&D des compagnies pharmaceutiques.

Un nouveau modèle de croissance émerge et semble faire l'unanimité : l'objectif de la R&D est la mise au point de produits de spécialités. Ces molécules proviennent de plus en plus de la biotechnologie, destinées à des pathologies mieux ciblées, non encore traitées et encore peu sensibles à la menace des génériques. Leurs prescripteurs sont principalement le secteur hospitalier et les spécialistes. Ce renouveau fait penser que la reprise de la croissance du marché pharmaceutique pourrait avoir lieu dès 2012.

La conséquence est la mise en place d'une nouvelle organisation de la société pharmaceutique. Au niveau de l'innovation, elle se fait dorénavant dans des structures plus petites, dont le modèle est la start-up, qui a une meilleure productivité en termes de recherche. Au niveau du groupe, certains se recentrent sur la recherche et la commercialisation lui permettant la captation des marges, la production sera réalisée à l'extérieur.

Pour consolider sa recherche en interne, la société établit un « mix » de différentes stratégies gagnantes : des partenariats avec des start-up ou des sociétés technologiques, des acquisitions leur permettant l'accès à des technologies innovantes ou à des molécules prometteuses.

Ce nouveau modèle ne pourra pas ne pas avoir de conséquence sur les politiques de santé des Etats, comme sur leurs politiques en faveur de la R&D et d'innovation, requérant un investissement accru sur les biotechnologies et s'appuyant sur des pôles d'excellence mondiale. Enfin, l'Asie émergente (Chine et Inde principalement) apparaît également dans ces domaines, conduisant les principaux groupes à y investir.

COMPAGNIES

PHARMACEUTIQUES

GLAXOSMITHKLINE

Placé au second rang mondial derrière Pfizer, GlaxoSmithKline (U.K.) détient 6,1 % du marché pharmaceutique mondial en 2006.

Ce groupe est essentiellement axé sur la pharmacie (médicaments de prescription et vaccins) totalisant 87% de son activité, le reste étant représenté par des produits de santé grand public.

Comme ses pairs, GlaxoSmithKline (GSK) doit faire face à la perte des brevets de molécules importantes et donc de leur chiffre d'affaires[1]. Néanmoins, les ventes des médicaments éthiques ont augmenté de 7,6 % pour atteindre 20,078 milliards de livres en 2006.

Le groupe a affronté une action judiciaire en 2004. GlaxoSmithKline a dû verser 2,5 millions de $ de dommages à M. Elliot Spitzer qui poursuivait la société au sujet du Paxil dont il estimait que la notice d'information n'indiquait pas le risque encouru pour les enfants le prenant (risque de suicide). Une seconde action a été entreprise contre la société par des actionnaires estimant ne pas avoir été tenus au courant des problèmes de Paxil. Ce jugement a eu un grand retentissement dans la profession. Parallèlement à ces controverses, GlaxoSmithKline a été le premier laboratoire à publier en ligne les résultats des essais cliniques. Cette démarche a été suivi depuis par l'ensemble des sociétés pharmaceutiques. GlaxoSmithKline indique dorénavant sur son site les résultats des essais cliniques de tous ses médicaments commercialisés.

Le point fort du groupe est son pipe-line important. GlaxoSmithKline, comme les leaders pharmaceutiques, a déjà organisé sa recherche au niveau mondial et développe une stratégie de partenariats principalement aux Etats-Unis, permettant de rendre plus performante sa recherche.

Début 2008, le directeur général, Jean-Pierre Garnier, a présenté le concept de « blockbuster en devenir » pour relancer la croissance de la société.

---

[1] Société Générale : la perte des brevets occasionnera une baisse de 12.2% du chiffre d'affaires en 2007, et de 7.8% en 2008. (23 avril 2007).

UN PIPE-LINE RICHE DANS LES PHASES AVANCEES

Budget R&D en 2006 : 3 457 millions de livres
15 500 collaborateurs en R&D.

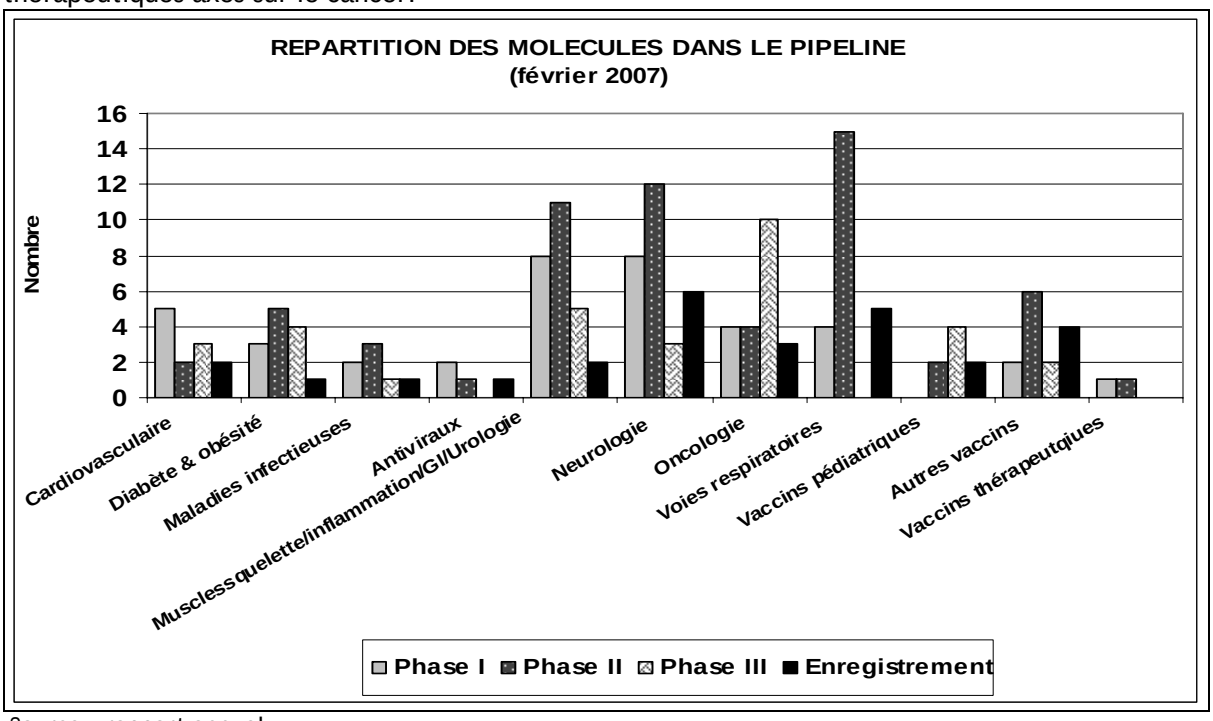
7 AXES DE RECHERCHE

- **cardiovasculaire et urogénital**
- **métabolisme et virologie (diabète, obésité, VIH…)**
- **maladies infectieuses et squelettes**
- **neurologie et gastro-intestinaux**
- **psychiatrie**
- **respiratoires et inflammations**
- **technologies biopharmaceutiques.**

Fin février 2007, près de 210 produits pharmaceutiques et vaccins sont en développement, dont 158 sont en phase clinique (94 nouvelles entités chimiques, 41 extensions de ligne et 23 vaccins)[2]. GSK a un important pipe-line en molécule en phases cliniques. En 2001, le pipe-line ne comportait que 118 molécules.

Le groupe a actuellement 31 molécules en phase III ou au stade d'enregistrement (13 nouvelles entités chimiques, 6 nouveaux vaccins et 12 extensions de ligne), soit 15% du pipe-line. La gestion de cycle de vie des médicaments est d'autant plus importante que les molécules en phase finale ne sont pas assez nombreuses pour faire face à la baisse du chiffre d'affaires consécutive à l'arrivée des génériques.

D'après les molécules dans le pipeline, GlaxoSmithKline souhaite de renforcer particulièrement en **neurologie** (29 molécules), dans **les voies respiratoires** (24 molécules), qui a toujours été la principale classe thérapeutique (26 % de son chiffre d'affaires) du groupe, en **oncologie** (21 molécules), et **le cancer** (qui ne représente actuellement que 5 % de son chiffre d'affaires). Il entre aussi dans les vaccins thérapeutiques axés sur le cancer.



Source : rapport annuel.

[2]) Rapport annuel 2006.

Le pipe line contient des molécules intéressantes :

- le vaccin contre le cancer du col de l'utérus Cervarix, originaire de MedImmune, a reçu son autorisation de mise sur le marché en Europe par l'EMEA[3] en septembre 2007. Il attend l'autorisation de la FDA[4] pour le marché américain.

-Veramist contre la rhinite allergique devrait atteindre un chiffre d'affaires de 757 millions £ en 2011,

- Coreg CR, une formulation à libération prolongée de ce béta bloquant développée par Flamel Technologies, devrait réaliser un chiffre d'affaires de 841 millions £ en 2011.

- Tykerb, un anticancéreux dont le chiffre d'affaire pourrait atteindre 500 millions £ en 2011 et,

Dans le cadre d'extension de ligne, Super Advair devrait remplacer la précédente molécule qui perd son brevet en 2009.

L'avenir de la R&D de GlaxoSmithKline est dans une médecine personnalisée, selon le profil génétique du patient (Pharmacogénomique). Le directeur général de GlaxoSmithKline, Jean-Pierre Garnier, a présenté le concept de « blockbuster en devenir »[5], qui s'apparenterait au blockbuster de niche[6],pouvant ensuite être étendu à d'autres indications.

L'objectif est de lancer 3 à 4 nouveaux médicaments par an d'ici à 2010. Le budget en R&D devrait d'ailleurs atteindre 25% du chiffre d'affaires d'ici à dix ans.

---

[3] EMEA est l'agence européenne des médicaments chargée notamment de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments.

[4] Food and Drug Administration a entre autres le mandate d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des Etats-Unis.

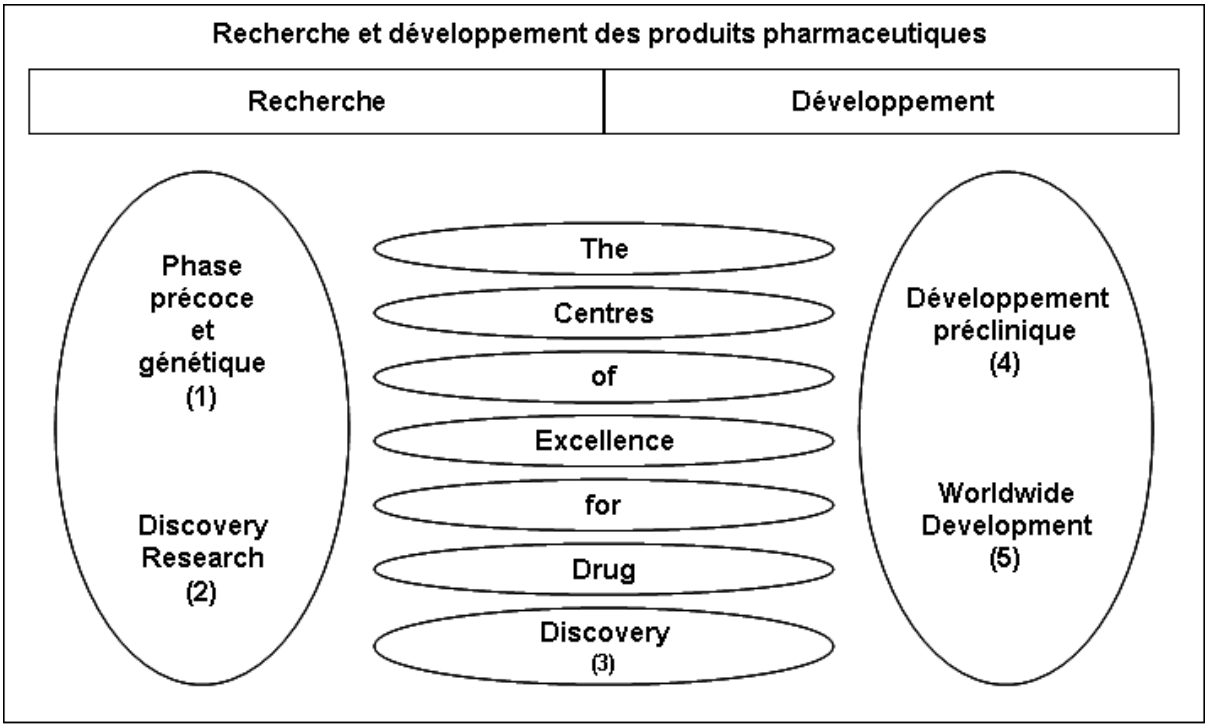
[5] Pascale Mollo : GSK tente d'imaginer un nouveau modèle pour ses médicaments. La Tribune, 8/2/08.

[6] Cf ci-dessus, p. 31 .

L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

En 2000, GSK a réorganisé son activité de R&D, afin d'accroître ses performances en menant parallèlement une activité de recherche interne et une stratégie de développement des partenariats et des projets coopératifs. Aujourd'hui, la R&D est répartie sur 24 sites dans le monde.

ORGANISATION DE LA RECHERCHE EN INTERNE DES MEDICAMENTS ETHIQUES



Source : GlaxoSmithKline

Un 9ème a été rajouté en décembre 2006 lors de l'acquisition de Dominatis (RU).

(1) Les premières phases du processus de R&D.

L'objectif est d'identifier d'une part des cibles biologiques impliquées dans le mécanisme physiopathologique des maladies et d'autre part des composés capables d'agir spécifiquement sur ces cibles.

GSK s'appuie sur l'exploration du génome humain à la recherche de gènes de prédisposition, de nature à interagir avec un médicament donné, soit en favorisant ses bénéfices soit au contraire en diminuant les risques de survenue d'un effet indésirable. Le groupe estime que la recherche pharmacogénétique aidera à réduire le taux d'attrition du pipeline et donc contribuera à une meilleure productivité.

La recherche génétique s'effectue aux Etats-Unis.

(2) Discovery Research.

La fonction de Discovery Research est d'assurer la production de nouveaux candidats médicaments (leads) sur lesquels vont se concentrer les efforts des CEDDs (3).

GSK s'est engagé dans un programme d'automatisation des procédés en ouvrant en 2003 une unité de criblage à ultra haut débit à Tres Cantos en Espagne et une unité de synthèse chimique à ultra haut débit à Harlow au Royaume-Uni. De là sont identifiés les cibles (hits), les molécules entrent dans le stade de développement.

(3) Les Centres of Excellence for Drug Discovery (CEDDs)

Comparables à d'importantes start-up biotechnologiques fonctionnant en réseau, les CEDDs ont en charge la mise en évidence chez l'homme du potentiel thérapeutique des molécules identifiées en amont. Ces unités de recherche sont spécifiquement dédiées à une maladie particulière. Si elles ont une autonomie, elles sont en concurrence sur les budgets.

8 Centres of Excellence for Drug Discovery

Europe	
Angleterre	
- Stevenage	- Biothérapies
- Stevenage	- Respiratoire et inflammatoire
- Harlow	- Neurologie ; gastro-intestinal (3000 personnes)
Italie	
- Vérone	- Psychiatrie
Etats-Unis	
- Upper Merrion	- Cardiovasculaire, uro-génital.
- Triangle Park	- Métabolisme, maladies virales et os.
- Upper Providence	- Infections microbiennes, maladies osseuses, maladies proliférives (cancer).
Singapour	- Recherche préclinique dans les maladies neurodégé-nératives (Alzheimer, Parkinson, schizophrénie).

Source : GlaxoSmithKline

Un 9ème a été ajouté en décembre 2006, quand GSK a acquis Domantis.

Dans la lutte contre les maladies touchant les pays en voie de développement, une unité de recherche basée à Tres Cantos en Espagne a comme objectif la découverte de nouveaux médicaments contre des pathologies touchant ces pays (paludisme, maladies tropicales, bactériennes et parasitaires, notamment).

Une contribution importante dans cette recherche est l'imagerie clinique (clinical imaging) qui permet une visualisation des modifications apportées dans le tissu humain par les nouveaux médicaments. GSK a ouvert un centre d'imagerie clinique à l'hôpital Hammersmith à Londres en 2006. Des collaborations existent avec des centres d'imagerie académiques pour rendre plus performante cette unité.

(4) Preclinical development.

Le département développement pré-clinique est responsable d'une large gamme d'activités au sein du processus de développement de nouveaux médicaments, de l'optimisation de la sélection de nouveaux composés à l'amélioration des produits existants par l'élaboration de nouvelles formulations.

A ce stade, le métabolisme et l'innocuité de la molécule sont évalués sur des animaux avant de l'être sur des humains.

(5) Worldwide Development.

Toutes les principales fonctions (données cliniques, médicales, biomédicales, réglementation, innocuité) sont gérées auprès de l'organisation Worldwide Development.

Les centres de développement (Medecine Development Centers (MDCs) gèrent le développement des molécules en phase finale. Ils sont en relation avec les CEDDs et le commercial (Global Commercial Strategy). Les MDCs sont répartis selon les classes thérapeutiques et sont localisés majoritairement aux Etats-Unis et au Royaume-Uni.

Pour permettre une meilleure productivité des essais cliniques, GSK s'est tourné vers des pays hors de l'Europe occidentale et des Etats-Unis où la saisie des données se fait électroniquement.

Cette nouvelle organisation a permis à GlaxoSmithKline d'avoir un nombre important de molécule en phase pré- clinique et permettre une hausse du chiffre d'affaires après2011.Elle sera copiée par d'autres compagnies pharmaceutiques.

LES VACCINS

Les activités de R&D des vaccins sont conduites par le site de Rixensart en Belgique. GSK Biologicals concentre toutes les activités liées à ces produits. Dans ce centre, plus de 1000 chercheurs se focalisent sur la découverte de nouveaux vaccins et le développement de combinaisons de produits plus efficaces pour prévenir des infections majeures.

LES OTC

La R&D concernant les OTC est proche des structures commerciales. Elle est localisée à Weybridge au Royaume-Uni et à Parsippany aux Etats-Unis.

LES CENTRES DE RECHERCHE SATELLITES

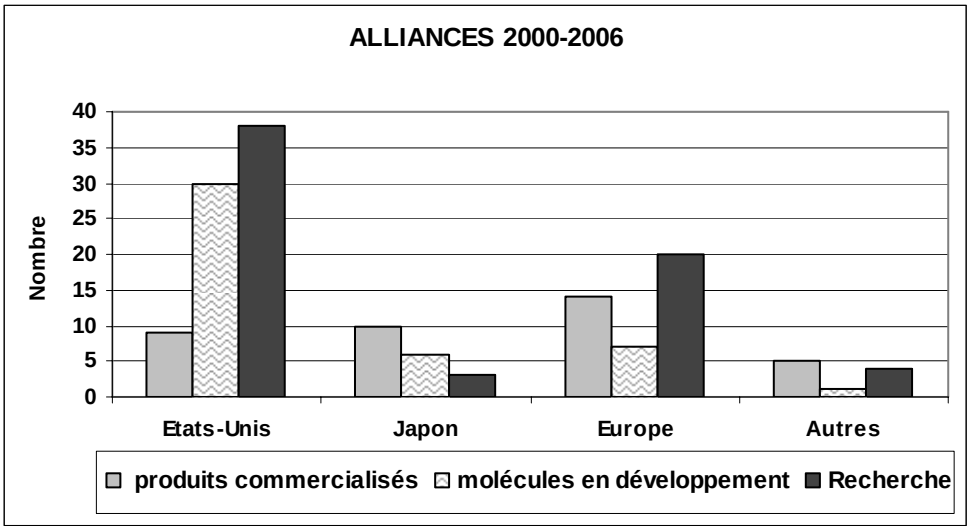
Europe :	
- Allemagne	- Buehl (GSK – OTC)
- Belgique	- Rixensart (GSK) Vaccins
- France	- Les Ulis, centre satellite d'Upper Merrion : 120 personnes, Cardiovasculaires, maladies du métabolisme.
Amériques :	
- Canada	- Vancouver (ID Biomedical)
Asie :	
- Chine	- Tianjin (55 % du capital de la joint-venture Sinoaméricain Tianjin SmithKline & French Laboratories Ltd) - Shanghai : recherche sur la neuro- dégénérescence (sclérose en plaque, Alzheimer,Parkinson)
- Japon	- Tokyo (GSK KK ; 85 % du capital)
- Singapour	- Singapour (GSK)

Source : GlaxoSmithKline.

UNE POLITIQUE D'ALLIANCES

Si le succès d'une recherche interne est la priorité du groupe, Glaxo SmithKline conduit une politique d'alliances active en R&D.

La R&D comprend une politique d'accords. En 2005, a été mis en place un Centre d'Excellence pour la recherche externe de médicament (Centres of Excellence for External Drug Discovery), dont l'objectif est de gérer les accords stratégiques avec les sociétés de biotechnologie, les compagnies pharmaceutiques et les institutions académiques. Les accords sont signés pour deux ans avec une option de renouvellement pour trois ans.



Source : IMS Knowledgelink

Les plus nombreux concernent la R&D (74%) et particulièrement la recherche (64% des accords R&D).

Néanmoins, récemment GlaxoSmithKline a conclu des accords de collaboration avec des sociétés de biotechnologies (OncoMed Pharmaceuticals –USA) et Galapagos (Belgique) afin de trouver rapidement de nouveaux médicaments prometteurs provenant de l'extérieur.

Du point de vue géographique, plus de la moitié des accords sont réalisés avec les Etats-Unis (52 %), particulièrement des accords de recherche ainsi que l'acquisition de molécules en développement. Le dernier accord important dans ce domaine est celui avec Genmab (Danemark) pour le co-développement et la commercialisation exclusive au niveau mondial de l'anticorps monoclonal *ofertumumab* (leucémie) et pour laquelle GlaxoSmithKline dépensera 1,6 milliard €. Cet accord introduit GlaxoSmithKline dans les anticorps monoclonaux.

Il est à noter quelques rares accords avec des groupes de pays émergents, ainsi un nouvel accord de R&D a été signé avec Ranbaxy (Inde) dans lequel le groupe indien conduira la recherche sur des « leads » jusqu'à la preuve du concept clinique.

Au total, la recherche de GlaxoSmithKline est principalement présente aux Etats-Unis.

Parmi les accords récents concernant la France, un accord relatif aux vaccins a été signé en 2004 avec l'Institut Pasteur.

ACQUISITIONS EN R&D

En 2007, le groupe se renforce dans les cardiovasculaires en rachetant la société de biotechnologie américaine Reliant Pharmaceuticals pour 1.65 milliard $. Elle est spécialisée dans les thérapies cardiovasculaires.

En 2006, le groupe a acquis Dominatis (Royaume-Uni) pour 230 millions de Livres. Il sera intégré au sein du réseau de R&D du groupe, et plus spécifiquement de son centre d'excellence dédié aux activités biopharmaceutiques. La société acquise est spécialisée dans l'identification et la mise au point de fragments correspondant aux plus petites unités fonctionnelles actives d'anticorps humains, autorisant ainsi le recours à des voies d'administration moins lourdes que les injections pratiquées actuellement pour les anticorps thérapeutiques.

Dans le domaine des vaccins, GSK a renforcé ce pôle par des acquisitions :

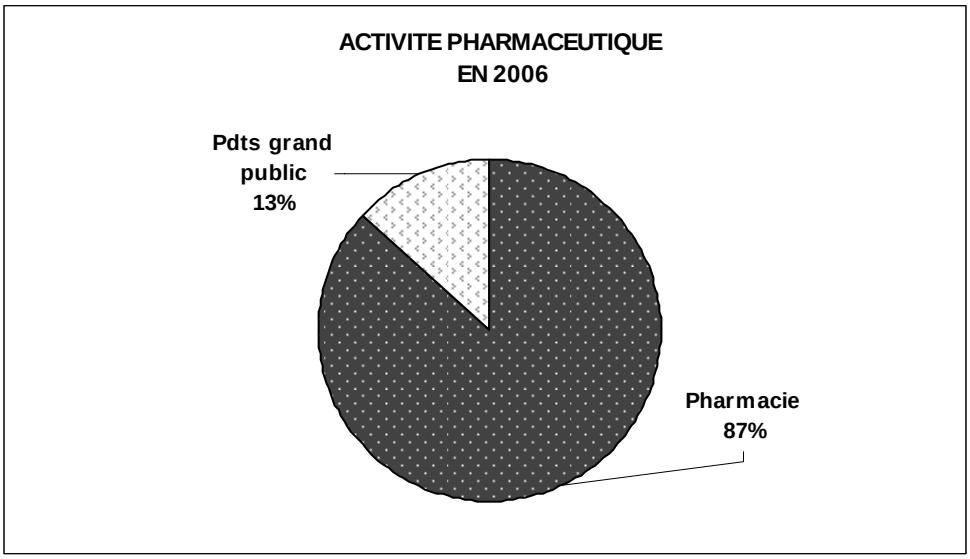
- En 2005, il acquiert ID Biomédical (Canada) pour 1,4 milliard de dollars. Cette société développe de nouveaux vaccins, notamment contre la grippe. Auparavant, il acquiert l'unité de R&D de Wyeth située à Marietta en Pennsylvanie, qui lui servira à la culture cellulaire (vaccins contre la grippe).

- En juillet 2005, il acquiert pour 300 millions Corixa Coyoratim (USA), qui développe des adjuvants innovants, renforçant les réponses immunitaires aux vaccins. De plus, cette acquisition donne à GSK accès au portefeuille de molécules de Corixa, notamment dans le domaine des vaccins immunothérapeutiques.

Le segment des vaccins devrait plus que doubler d'après les prévisions de Merryl Lynch.

EN BREF ...

L'ACTIVITE EN QUELQUES CHIFFRES

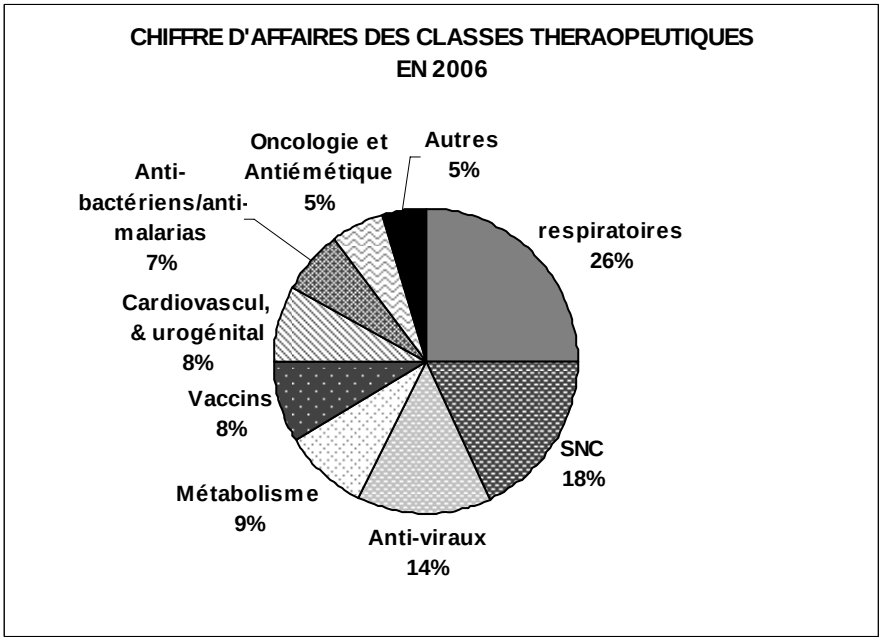


Source : Merrill Lynch

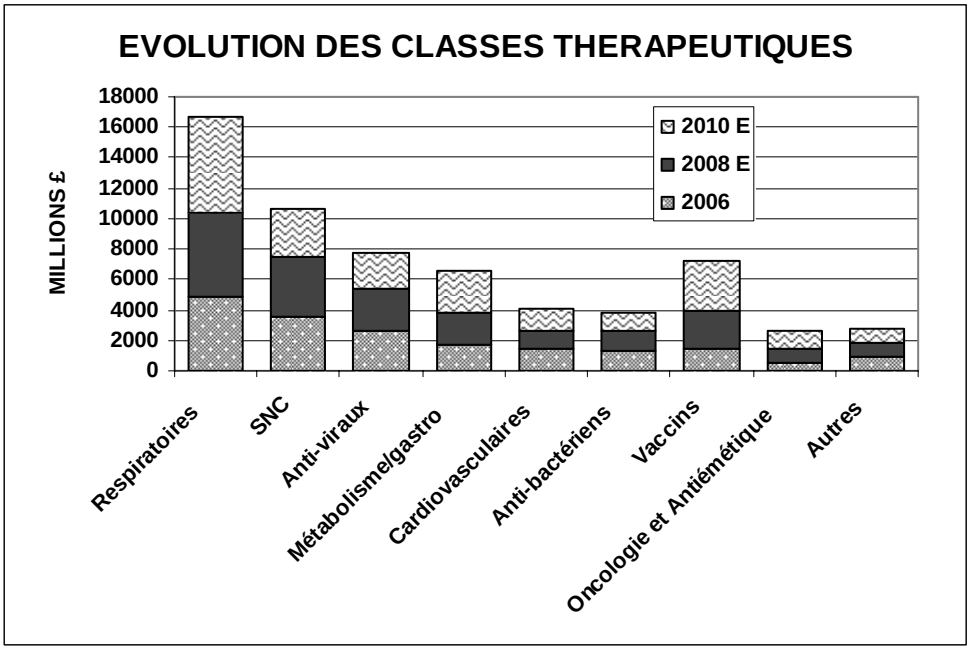
La pharmacie comporte les médicaments de prescription et les vaccins.

Les 1ères classes thérapeutiques sont les respiratoires (26 %), le système nerveux central (19,1 %) et les antiviraux (14,1 %).

Les vaccins représentent 7,8 % du segment pharmacie. GlaxoSmithkline a vendu 23% des vaccins dans le monde. Depuis 2005, cette branche vaccins a vu son chiffre d'affaires progresser de plus de 15% par an. Il pourrait représenter 15% de l'activité du groupe d'ici à 4 ans.



Source : rapport annuel



Source : Merrill Lynch

En millions $	2005	2009	2011
- Petites molécules	25 678	24 566	23 425
- Vaccins	729	1956	2833
-Protéines thérapeutiques	0	0	0
-Anticorps monoclonaux	0	0	0

Source : Datamonitor

L'accord en 2007 avec Genmab introduisant GlaxoSmithKine dans les anticorps monoclonaux et l'acquisition de Dominatis en 2006 indiquent clairement le souhait de GlaxoSmithKline de plus se tourner vers la biotechnologie.

PRINCIPALES MOLECULES 2006

	En millions £
1 – Seretide / Advair…….. (Asthme)	3 313
2 - Avandia……. (Diabète)	1 399
3 - Lamictal…… (Anti-épileptique)	996
4 - Welbutrin……. (Antidépresseur)	900
5 - Zofran……. (Anti-émétique)	847
6 – Valtrex……. (Antiviral)	845
7 – Coreg…….…… (Cardiologie)	779
8 – Imigran / Imitrex……..…… (Anti-migraine)	711
9 – Flixotide.……... (Asthme)	659
10- Flixmase.…… (Allergie, rhinite)	311

Source : GlaxoSmithKline.

Avendia devrait voir ses ventes diminuer ces prochaines années, la protection de son brevet tombe notamment en mars 2009 aux Etats-Unis.

GLAXOSMITHKLINE EN France
2ème filiale du groupe après les Etats-Unis.
1ère filiale en Europe.
CA en 2006 : 2,587 milliards d'euros.

Pharmacie : 1,415 milliard d'euros.
Exportation pharmaceutique : 1,010 milliard d'euros.

Effectif : 5967 personnes en 2006

En France, le groupe détient une forte présence tant au niveau de la fabrication que celui de la recherche.

Siège social : Marly le Roi.

Activités :

- **Laboratoire GlaxoSmithKline (95% du CA France) :** vaccins, médicaments éthiques.
- **GSK Santé Grand Public (5% du CA France) :** OTC (produits d'automédication vendus sans ordonnance en pharmacie), produits d'hygiène bucco-dentaire.

Production France : 315,6 millions deboîtes/an.
Exportation : 65% de la production nationale.

Les quatre sites industriels en France dépendent du « Regional Pharma Supply », ils regroupent 3350 personnes.

- **Evreux (Haute Normandie)** : 2113 personnes
  Formes fabriquées : formes inhalées (aérosols, poudres inhalées)
  Production : 143 millions de boîtes/an.
  Exportation : 70 % de la production vers 100 pays.

- **Hérouville Saint Clair (Calvados)** : 207 personnes
  Formes fabriquées : formes liquides (solutions suspensions), formes pâteuses (suppositoires)
  Production : 59 millions de boîtes/an.
  Exportation : 55 % de la production vers 57 pays.

- **Mayenne** : 486 personnes
  Formes sèches (comprimés classiques et effervescents : sachets, gélules, suspensions pour produits oraux secs).

  Production : 93 millions de boîtes/an.
  Exportation : 60 % de la production vers 45 pays.

- **N.D. de Bondeville (Normandie)** : 911 personnes
  Formes injectables (seringues pré remplies et flacons lyophilisés , solutés et poudres).
  Production : 130 millions de boîtes par an.
  Exportation vers 90 pays.

- **Saint-Amand-les-Eaux (Pas de Calais)** : 2009 : 300 emplois
  2011 : 750 emplois

Le groupe a annoncé un programme d'investissement industriel de 500 millions € pour le site de production de vaccins de GSK Biologicals.

Recherche

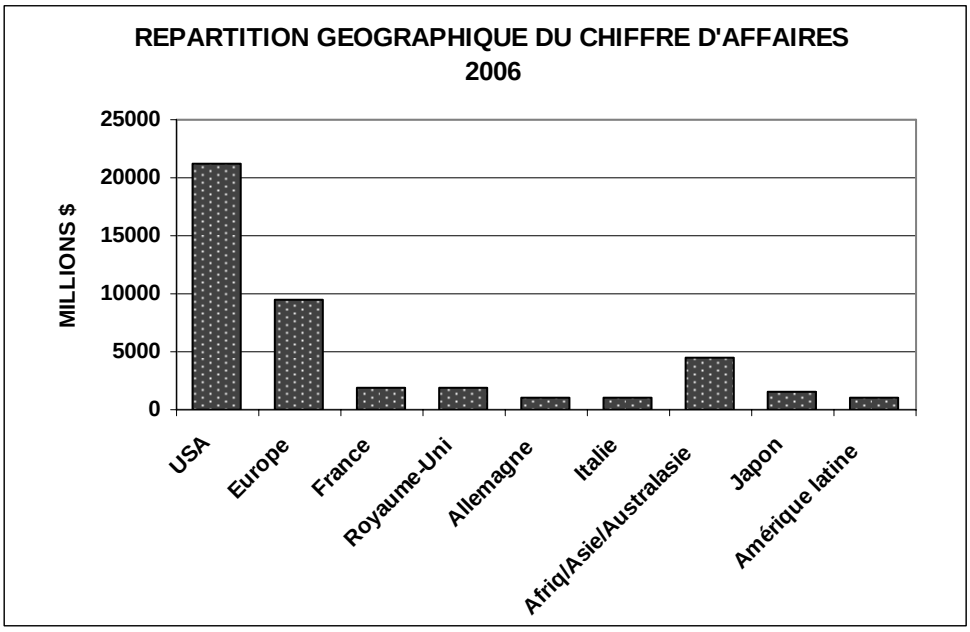
- **Les Ulis, Evreux** : 120 personnes.

Le centre de recherche des Ulis s'intègre de façon autonome dans un ensemble international. Il est rattaché au CEDD d'Upper Merrion (Etats-Unis).

Mise au point de médicaments innovants dans le domaine cardiovasculaire et dyslipidémique.

- **Le centre de développement pharmaceutique d'Evreux** (130 personnes**)** assure le passage de la molécule au médicament (recherche clinique). Il travaille sur la création de forme galénique nouvelle, au développement de son procédé de fabrication, à la mise au point de ses méthodes de contrôle et à sa transposition industrielle en collaboration avec la production. Il est spécialisé dans les formes inhalées pour le traitement des maladies respiratoires.

UNE FORTE PRESENCE AUX ETATS-UNIS

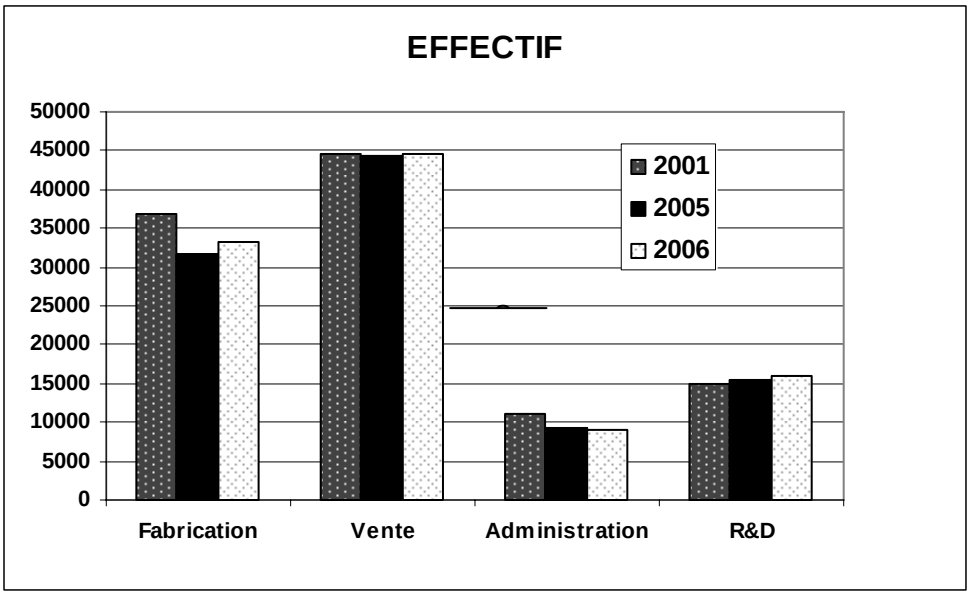


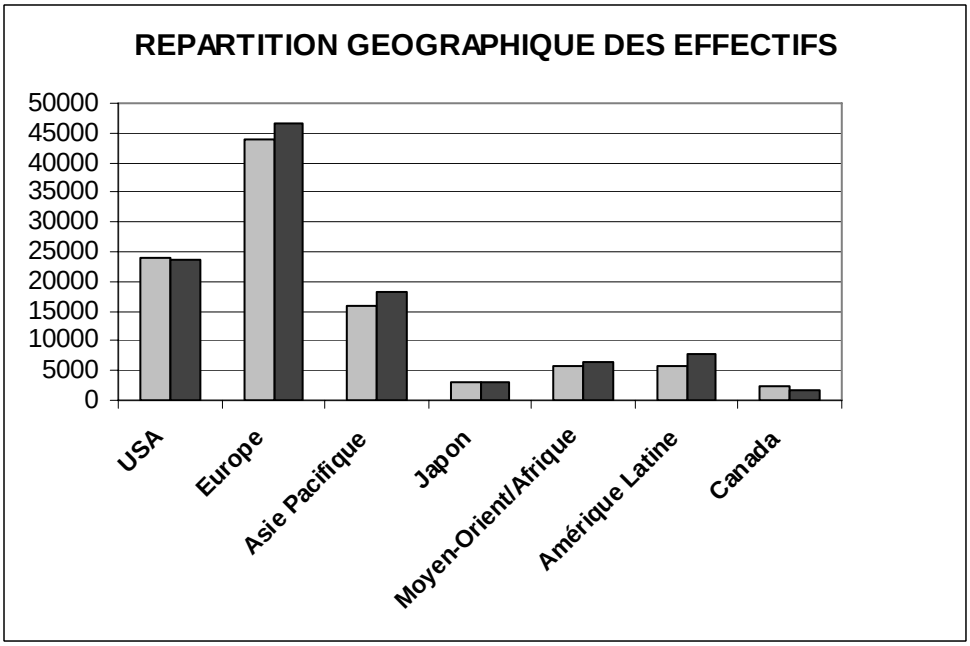
Source : IMS

Le premier marché de GSK sont les Etats-Unis (59,6 % de son chiffre d'affaires, d'après IMS, alors qu'il ne représentait que 35 % dix ans auparavant), l'Europe ne réalise que 25,6 % de ses ventes.

En Asie, son principal marché est le Japon (34,9 % de son chiffre d'affaires). D'autres pays connaissent une forte progression : l'Inde (345 millions $: + 8 % par rapport à 2005), le groupe y entrevoit un chiffre d'affaires de 1 milliard $ en 2015 ;la Corée du Sud (331 millions $, + 27 %) et la Chine (117 millions $, + 19 %),où il ambitionne de devenir le n° 1 .

En Amérique Latine, il est particulièrement présent au Mexique (343 millions $) et au Brésil (247 millions $).


EFFECTIF
50000
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
2001
2005
2006
Fabrication
Vente
Administration
R&D


REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES EFFECTIFS
50000
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
USA
Europe
Asie Pacifique
Japon
Moyen-Orient/Afrique
Amérique Latine
Canada

Source : GSK

CHIFFRES CLES

M£	**2006**	**2005**	**2004**
Chiffre d'affaires	23 225	21 660	20 359
Fonction Production			
-coût des ventes	5 010	4 764	4 309
- marge (CA-CV)	18 215	16 896	16 050
- marge/CA	**78.4%**	**78.0%**	**78.8%**
Fonction comm. et adm.	7 257	7 250	7 061
coût comm. et adm. CMA/CA	**31.2%**	**33.5%**	**34.7%**
R&D	3 457	3 136	2 839
en % du CA	**14.9%**	**14.5%**	**13.9%**
Résultat après impôt	5 498	4 816	4 022
- en % du CA	**23.7%**	**22.2%**	**21.1%**
Effectif	102 695	100 728	100 019

Source: rapport annuel

En 2007, le chiffre d'affaires devrait baisser de 2% à 22.7 milliards de livres. Les ventes d'Avendia ont chuté de 26% à 1.2 milliards £ en 2007, suite à sa mise en cause dans l'aggravation du risque cardiaque.

IPSEN

Ipsen est le troisième groupe pharmaceutique français. Avec un chiffre d'affaires de 861,68 millions d'euros en 2006, Ipsen fait partie des groupes moyens au niveau international[7].

Malgré un environnement économique du médicament difficile (déremboursements, baisse des prix de certaines molécules décidé par le comité économique des produits de santé[8]), il devrait connaître ces prochaines années une croissance supérieure à celle de ses pairs de + 7,8 % par an grâce à sa stratégie développée sur plusieurs fronts :

- Une recherche axée dans des domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), l'internationalisation de ses centres de recherche et un savoir-faire spécifique dans l'ingénierie des peptides et des protéines.

- La gestion du cycle de vie de molécules déjà commercialisées grâce à des travaux de développement (exemple, formulation à libération prolongée sur une durée de quatre mois du Décapeptyl, un anticancéreux).

- Des partenariats lui permettant d'entrer sur de nouveaux marchés importants (Etats-Unis, Japon) et/ou de valoriser les produits issus de sa propre recherche à l'extérieur (accords signés avec Tercica, Medicis et Galderma) contribuent au développement du groupe.

Son introduction en bourse en 2005 lui a permis de disposer d'une flexibilité financière pour soutenir son développement international, sa recherche et sa politique d'alliances.

---

(7) Les groupes moyens ont un chiffre d'affaires situé entre 500 millions de dollars et en-dessous de 2 milliards de dollars.

8 Exemple, baisse de 10% du prix du Tanakan à compter du 1er juillet 2007.

L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

Budget R&D : 178,3 millions euros, soit 20,7 % du CA 2006
Nombre de personnes en R&D : 700, près de 20 % du personnel

Avec un budget de 178,3 millions d'euros, Ipsen a un taux élevé de R&D, l'un des plus importants parmi ses pairs, dont 150,08 millions € (84 % du budget R&D) sont réservés à l'identification de nouvelles molécules, leur développement, l'amélioration de produits existants ou la recherche de nouvelles indications thérapeutiques. Les coûts relatifs aux brevets sont également inclus dans ce type de frais[9].

La stratégie a consisté à renforcer et privilégier l'investissement en recherche dans les trois domaines thérapeutiques prioritaires (oncologie, endocrinologie, désordres neuromusculaires).

La recherche doit répondre à quatre objectifs :

- répondre à des besoins médicaux non satisfaits ;
- optimiser l'efficacité des principes actifs ;
- améliorer la qualité de vie des patients, et
- faciliter l'utilisation de ces produits par les personnels soignants.

Ipsen s'oriente vers des segments thérapeutiques de haute valeur ajoutée (pathologies lourdes et invalidantes).

Ces objectifs concernent tant la découverte de nouvelles molécules que l'extension de lignes de médicaments déjà existants.

La découverte de nouvelles molécules concerne particulièrement des domaines thérapeutiques ciblés : l'oncologie, l'endocrinologie, pour lesquels les médicaments sont prescrits par des spécialistes et non plus des généralistes, rendant plus accessible la mise en place d'un réseau commercial..

Trois nouvelles molécules en développement cliniques sont en phase III (Acapodene, Increlex et febuxostat), trois en phase II et trois en phase I. Par ailleurs, 4 nouvelles molécules sont en phase préclinique.

---

(9) Le reste du budget R&D est consacré au développement industriel (22,96 millions €) pour entreprendre des études nécessaires à l'industrialisation de la molécule. 5,31 millions sont réservés au développement stratégique qui comprend les frais encourus pour rechercher des licences pour de nouveaux produits ou à l'établissement de nouveaux accords de partenariats.

NOUVELLES MOLECULES EN DEVELOPPEMENT

Produit en développement	**I N D I C A T I O N S**	**Stade de développement et année prévue pour la demande d'AMM**
Angiomates	Cytotoxique	Pré-clinique
BIM 46187	Cytostatique, tumeurs solides	Pré-clinique
Hormone de croissan-ce humaine à libération prolongée	Traitement à long terme des petites tailles chez l'enfant et insuffisance en hormone de croissance chez l'adulte.	Pré-clinique
Dopastatine	Adénomes hypophisaires (endocrinologie, cancer)	Pré-clinique
BN 83495 (STX 64)	Cancer du sein post-ménopause exprimant des récepteurs oestrogéniques.	Phase I
BN 2629 (SJG-136)	Cancers métastatiques avancés	Phase I
Elomotecan (BN 80 927)	Cancers métastatiques avancés	Phase I
Diflomotecan (BN80 915)	Cancers métastatiques avancés	Phase II
OBI-1	Hémostase	Phase II
BIM 51077	Diabète de type 2	Partenariat avec Roche (depuis juillet 2006). Phase II[10]
Acapodene®	Traitement des effets secondaires liés à l'hormono-thérapie anti-androgénique	Phase III
Increlex®	Retard de croissance sévère chez l'enfant due à une insuffisance en IGF-1	AMM obtenue dans l'Union Européenne le 9 août 2007.
Febuxostat®	Hyperuricémie symptomatique (rhumatologie)	Europe : revue réglementaire

Source : IPSEN

Un aspect important de la recherche d'Ipsen est de savoir gérer le cycle de vie des produits déjà commercialisés, par le biais de développement de nouvelles formulations, seules ou en association avec d'autres molécules, ou l'extension de leurs indications, ou leur enregistrement dans de nouvelles zones géographiques.

---

(10) Le laboratoire suisse Roche a exercé une option pour acquérir la licence de la molécule BIM 51077 contre le diabète de type 2. Pour obtenir les droits de ce traitement dans le monde entier (hors France et Japon), Roche a versé 56 millions d'euros à Ipsen. Il effectuera ensuite un paiement d'environ 3 millions d'euros en 2007. En cas de feu vert des autorités de santé et de commercialisation du BIM 51077, Ipsen pourrait toucher jusqu'à 170 millions d'euros.

PROGRAMMES DE GESTION DU CYCLE DE VIE DES PRODUITS

Produit en développement	**I N D I C A T I O N S**	**Stade de développement et année prévue pour la demande d'AMM(1)**
Decapeptyl®	Thérapie hormonale combinée pour cancer du sein pré-ménopause	Phase III
Decapeptyl®	Cancer de la prostate – Formulation 4 mois	Phase III
Somatuline Autogel®	Tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques	Phase III
Somatuline Autogel®	Co-administration avec Pegvisomant	Phase III
Tanakan®	Altérations cognitives liées au vieillissement (Alzheimer)	Phase III
Somatuline Autogel®	Acromégalie (trouble hormonal qui provoque une augmentation anormale de la taille des pieds et des mains et une déformation du visage au fil du temps.	AMM obtenue aux Etats-Unis le 31 août 2007.
NutropinAq®	Petite taille idiopathique	Europe : revue réglementaire
Dysport®	Torticolis spasmodique	Phase III Etats-Unis : Demande d'AMM prévue en 2007
Reloxin®	Médecine esthétique	Europe : revue réglementaire Etats-Unis : partenariat avec Medicis – demande d'AMM prévue en 2007

(1) Le Groupe peut choisir de soumettre certains produits en cours de développement pour approbation dans certains pays avant de demander leurs Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) dans d'autres. De ce fait, pour certains produits en cours de développement, plusieurs dates envisagées sont indiquées.

Source : IPSEN

Ces molécules permettent à Ipsen d'étoffer sa recherche en phase III.

Trois nouvelles molécules, actuellement en phase III, devraient être mises sur le marché en Europe dans toutes les prochaines années :

- Acapodene contre le cancer de la prostate, molécule licenciée de GTx, qui le vend déjà en Europe pour le cancer du poumon.
- Febuxostat, indiqué contre la goutte et licencié de Teijin, qui a été approuvé par l'EMEA en octobre 2006. Cette nouvelle

molécule introduit le groupe en urologie, domaine dans lequel il était absent jusqu'à présent.

- Increlex contre le retard de croissance sévère chez l'enfant dû à une insuffisance en IGF-1, médicament ayant obtenu son AMM dans l'Union Européenne le 9 août 2007.

Par ailleurs, Somatuline Autogel, indiqué dans le traitement de l'acromégalie[11], a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis le 31 août 2007. Deux autres demandes d'AMM seront déposées en 2007 pour des médicaments d'Ipsen (Dysport et Reloxin) aux Etats-Unis. En Europe, la toxine botulique d'Ipsen sera commercialisée par Galderma dans ses indications de médecine esthétique.

LOCALISATION DES CENTRES DE R&D

Ipsen a établi un réseau international de centres de R&D localisés dans des zones géographiques lui donnant accès à une compétence en matière de recherche universitaire ainsi qu'à un personnel expérimenté en matière de procédés technologiques et de développement. Les quatre plateformes technologiques (ingénierie des peptides, ingénierie des protéines, chimie et galénique) couvrent le développement et la fabrication de lots précliniques et cliniques et sont particulièrement utilisées en endocrinologie et dans le domaine du cancer, domaines dans lesquels Ipsen devrait connaître une forte croissance ces prochaines années. L'ingénierie des peptides lui permet d'être présent en endocrinologie et en oncologie.

- BOSTON (Etats-Unis)

Nombre de personnes : n.c.

Le groupe y est présent depuis 1976.

Il est spécialisé dans la recherche sur les protéines et les peptides endogènes afin d'en améliorer leurs propriétés. Trois domaines sont privilégiés : chimie de synthèse, pharmacologie et biotechnologie. Le centre bénéficie de connaissances étendues en matière de mécanismes physiopathologiques hormono-dépendants dans lesquels les neuropeptides interviennent. Ipsen dispose également d'une équipe de recherche clinique et de développement, qui a pour mission de coordonner la recherche clinique en Amérique du Nord ainsi que les activités réglementaires du Groupe avec la FDA, aux Etats-Unis.

Par ailleurs, en mars 2005, Ipsen a inauguré une unité de biotechnologie, *BioProcess Sciences Research Center,* unité de biotechnologie qui s'est spécialisée dans les procédés de développement propres au génie génétique, la mise au point industrielle, l'analyse et la formulation des protéines, la mise au point industrielle, l'analyse et la formulation de protéines, la production, l'assurance et le contrôle qualité, qui viennent compléter les activités du centre de Boston. Pour le facteur VIII recombinant OBI-1, les lots cliniques sont produits dans ce centre.

[11] L'acromégalie est un trouble hormonal qui provoque une augmentation anormale de la taille des pieds et des mains et une déformation du visage au fil des ans.

Ce site bénéficie de la proximité du cluster biomedical du Grand Boston qui concentre une main-d'œuvre qualifiée de très haut niveau.

– PARIS (France)

Le centre de Paris se compose d'une part du site des Ulis**,** dans l'Essonne, et d'autre part du site de Dreux, dans l'Eure et Loir.

Les Ulis sont positionnés comme le centre d'excellence du groupe en Recherche Translationnelle mettant en œuvre les conditions d'une meilleure interface entre le développement et l'innovation.

Au sein de ce site, une équipe de chercheurs (chimistes, biologistes, pharmacologues) a pour mission de découvrir de nouvelles entités chimiques en ayant recours au criblage à haut débit, à la chimie combinatoire et à la caractérisation précoce de leurs propriétés de distribution et d'élimination dans l'organisme. Les principaux domaines de recherche sont l'oncologie moléculaire et cellulaire ainsi que les pathologies neuromusculaires.

Dans le cadre d'un investissement de 55 millions € d'ici à 2011, le pôle drouais, qui compte actuellement 580 salariés et abrite une usine de production, un centre de distribution et une unité de formulation et de développement pharmaceutique se spécialisera dans trois activité stratégiques : la formulation, le développement analytique et la production de lots destinés à la recherche pré-clinique et clinique.

Sur les 85 nouveaux emplois, une quinzaine le seront en R&D.

- LONDRES (Royaume-Uni).

Nombre de personnes : n.c.

Situés près de Londres, où se trouve l'EMEA, les départements du développement clinique et des affaires réglementaires élaborent des stratégies de développement et d'enregistrement réglementaire et mettent en œuvre des programmes de développement précliniques et cliniques, nécessaires à l'application de ces stratégies. Ils coordonnent des essais cliniques internationaux multicentriques, compilent et analysent les résultats et soumettent les dossiers et demandes d'enregistrement aux autorités réglementaires internationales.

- BARCELONE (Espagne)

Nombre de personnes : n.c.

Originaire de l'entreprise pharmaceutique espagnole Lasa, ce centre de Barcelone est une unité de recherche spécialisée dans la découverte, la conception et le développement de systèmes d'administration avancée de médicaments. Son principal objectif est de déterminer les méthodes optimales d'administration de médicaments hautement actifs. Il est, par exemple, à l'origine de la formulation Autogel® de Somatuline®, qui libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours.

Le centre de Barcelone emploie des chercheurs, scientifiques et techniciens spécialisés en matière d'administration de médicaments et est assisté par un département pharmacocinétique intégré au groupe de développement clinique mondial.

Le centre de recherche de Barcelone est localisé dans une zone géographique ayant accès à une compétence en matière de recherche universitaire et à un personnel expérimenté en matière de procédés technologiques et de développement.

Ipsen a également créé la *Fondation Ipsen*[12] lui permettant de concentrer une forte culture scientifique. Cette fondation travaille étroitement avec des partenaires internationaux, notamment les académies. Elle vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions.

[12] http://www.ipsen.com/_fondation ipsen

LES ACCORDS

D'après le rapport annuel, les15 accords se répartissent ainsi : 10 accords de R&D et 5 concernent le développement auxquels peut être liée la commercialisation desdites molécules et 8 accords de commercialisation

Les accords et partenariats du Groupe Ipsen sont les suivants :

En oncologie:

- GTx (Menphis, Etats-Unis): En septembre 2006, Gtx a concédé à Ipsen une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene, un modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes (SERM), dans toutes ses indications à l'exception du traitement et de la prévention du cancer du sein enEurope

- Spirogen (Londres, Royaume Uni) : Ipsen a signé en mai 2003 un accord de partenariat avec la société de biotechnologie Spirogen. Ce partenariat est composé d'une part d'un accord de développement et de licence relatif au développement et à la commercialisation par Ipsen d'une molécule anticancéreuse brevetée (BN 2629), et d'autre part d'un accord de recherche sur d'autres molécules anticancéreuses par la mise en place d'une technologie de ciblage de gènes.

- Massachusetts General Hospital (Boston, Etats-Unis): Ipsen a signé avec le MGH un contrat de R&D relatif à l'hormone Mullerian Inhibiting Substance dans le traitement du cancer. En vertu de ce contrat, Ipsen dispose d'une part d'une option exclusive et mondiale sur les brevets détenu par le MGH sur l'hormone anti-mullerienne et, d'autre part, d'une option exclusive sur une licence exclusive et mondiale d'exploitation résultats issus de la recherche et appartenant au MGH

- Inserm (Paris, France): Ipsen a signé en octobre 2005 un contrat de collaboration avec l'Inserm pour la réalisation d'un programme de R&D ayant trait notamment aux traitements des cancers du sein et de la prostate.

En endocrinologie

- Auxilium (Philadelphie, Etats-Unis): En mars 2004, Ipsen a conclu un contrat de licence avec Auxilium pour la distribution de Testim 50mg Gel

- Genentech I (San Francisco, Etats-Unis): L'accord exclusif de distribution signé en septembre 2002 avec Genentech porte sur NutropinAq, une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante. Ipsen dispose du droit exclusif de commercialisation, dans le monde entier à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon, pour NutropinAq et NutropinAq Pen Cartridge (dispositif d'administration du médicament) et toute amélioration de ces produits.

- Genentech II (San Francisco, Etats-Unis): En novembre 2004, Ipsen a conclu avec Genentech un accord de R&D portant sur le développement de formulations à libération prolongée d'hormones de croissance recombinantes utilisant les plateformes technologiques d'Ipsen, de Genentech ou de tiers.

- Roche (Bâle, Suisse): Roche a exercé le 19 juillet 2006 son option exclusive de licence, de développement et de commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée du Groupe, le BIM 51077. Ces droits sont accordés exclusivement à Roche dans le monde entier à l'exception du Japon (où ils sont partagés avec Teijin) et de la France, où le Groupe peut choisir d'exercer des droits de co-marketing.

- Teijin (Tokyo, Japon): Ipsen a conclu en juillet 2003 une collaboration avec Teijin en matière de R&D. Cette collaboration concerne d'une part le développement et la commercialisation au Japon par Teijin de quatre produits d'Ipsen, parmi lesquels Somatuline Autogel et BIM 51077, et d'autre part le développement et la commercialisation en Europe par Ipsen du febuxostat, un produit de Teijin pour le traitement des symptômes de l'hyperuricémie.

Accords autour de la toxine botulique

- Medicis (Scottdale, Etats-Unis): En mars 2006, le Groupe a conclu avec une filiale de Medicis un

accord de développement et de distribution de certaines formulations de toxine botulique en médecine esthétique aux Etats-Unis, au Canada et au Japon.

- Galderma (Lausanne, Suisse): Le Groupe a conclu un accord de distribution avec Galderma, une société suisse détenue conjointement par Nestlé et L'Oréal, pour la distribution de certaines formes de toxine botulique dans le domaine esthétique dans l'Union Européenne, en Russie (sous réserve d'un paiement complémentaire), dans les pays d'Europe de l'Est et d'Europe Centrale, en Israel et au Liban.

Autres accords

- Celera (Etats-Unis) Un accord a été passé avec Celera visant à développerdes biomarqueurs et des tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance.

- MSD (Hoddesdon, Royaume-Uni): Ipsen a conclu avec MSD en janvier 2007 un accord de co-marketing en France pour Adrovance, une association fixe d'alendronate monosodique et de colecalciferol indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patients à risque d'insuffisance en vitamine D.

- Novartis (Bâle, Suisse): En mars 2003, Ipsen a conclu un accord de distribution en France de deux anti-hypertenseurs, Nisis et Nisisco

- CEA (Paris, France): En octobre 2005, Ipsen a signé une lettre d'intention avec le CEA pouf la réalisation de projets de recherche, notamment dans le domaine des maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

- Radius (Cambridge, Etats-Unis) et Novartis (Bâle, Suisse): En septembre 2005, Radius a acquis d'Ipsen les droits exclusifs mondiaux (à l'exception du Japon) de sa molécule BA058 dans le traitement de l'ostéoporose. Le 17 septembre 2007, Radius a accordé à Novartis une option de licence exclusive mondiale pour le développement et la commercialisation de cette molécule et de toutes ses formulations.

Source : Ipsen

En janvier 2008, Ipsen s'est engagé avec Salk Institute aux Etats-Unis dans un programme commun de découverte de thérapies innovantes durant 5 ans. Il s'agit d'un exemple d'un partenariat entre la recherche académique et l'industrie.

Les accords font partie intégrante de sa stratégie de croissance. Il s'agit souvent d'accords sur une molécule d'un partenaire pour la développer et la commercialiser ou – en sens inverse - d'accords donnant en licence des molécules d'Ipsen lui permettant d'accroître le potentiel de croissance de ses molécules. Les molécules licenciées d'autres compagnies (out-licensing) représentent 46 % de son chiffre d'affaires.

Les molécules découvertes par Ipsen et qui ne font pas partie de ses axes stratégiques (oncologie, endocrinologie, désordre neuromusculaire) sont données en licence.

En 2006, seul l'accord avec Medicis concernant le Dysport® contre les rides est un accord de commercialisation[13]. Sinon, il s'agit souvent d'accords commerciaux comprenant un volet recherche (exemple, l'alliance signée avec Roche sur BIM51077 contre le diabète), ceux avec Tercica et GTx[14] comprennent un volet développement.

[13] Medicis a payé au groupe 125 millions $ en contrepartie des droits de distribution exclusifs correspondants au Dysport® et a accepté de verser 26,5 millions de dollars supplémentaires lorsque les différentes étapes cliniques et réglementaires auront été atteintes, 75 millions de dollars quand le produit aura été autorisé par la FDA et 2 millions de dollars lorsque le produit aura obtenu les autorisations réglementaires au Japon.

[14] L'accord avec GTx (USA), signé en septembre 2006, concerne les droits d'Acapodene en Europe et dans la Communauté des Etats Indépendants (CEI). Ipsen détiendra une licence exclusive pour le

Ipsen a signé un accord stratégique en 2006 avec Tercica (U.S.), qui reçoit l'exclusivité pour vendre aux Etats-Unis et au Canada du Somatuline Autogel. De son côté, Ipsen acquiert les droits de développement et de commercialisation d'Increlex (traitement de la petite taille). Ipsen a versé un montant initial de 10 millions €, suivi d'un montant additionnel de 15 millions € lors de l'autorisation de mise sur le marché accordée dans l'Union Européenne pour Increlex Après sa commercialisation, Ipsen versera des redevances croissant progressivement de 15 % à 25 % du chiffre d'affaires net. Tercica devient la plateforme commerciale en endocrinologie aux USA. Enfin, le partenariat prévoit le développement en commun de molécules du portefeuille d'Ipsen, ce qui lui permettra de réduire le poids de la France dans ses ventes. Il détient actuellement 25 % du capital et sa participation pourrait atteindre 40 % du capital de Tercica. **A terme, le groupe Ipsen pourrait acquérir Tercica.**

Ipsen a également signé en 2003 des accords croisés avec Teijin (Japon) pour le développement et le marketing de quatre produits d'Ipsen au Japon et le développement et le marketing du febuxostat découvert par Teijin, en Europe par Ipsen.

Au total, les redevances perçues, produits forfaitaires de concessions, accords et autres ont rapporté 83,58 millions € en 2006, en progression de 3,5 % par rapport à 2005, somme représentant 9,6 % de son chiffre d'affaires.

LES ACQUISITIONS

Ipsen a été actif dans des acquisitions lui permettant de renforcer sa R&D.

En 1994, il acquiert la société de biotechnologie anglaise (**Speywood**) qui lui a permis de s'introduire dans les biotechnologies. Dysport entre ainsi dans le portefeuille d'Ipsen.

2004 : l'acquisition de **Sterix** (Royaume-Uni) lui offre une nouvelle plateforme technologique qui complétera celles existantes, notamment en endocrinologie et en oncologie. Cette acquisition va lui permettre de se renforcer dans les molécules en phase préclinique dans le domaine de l'oncologie. (STX64 en phase I : cancer du poumon et STX140 en phase préclinique).

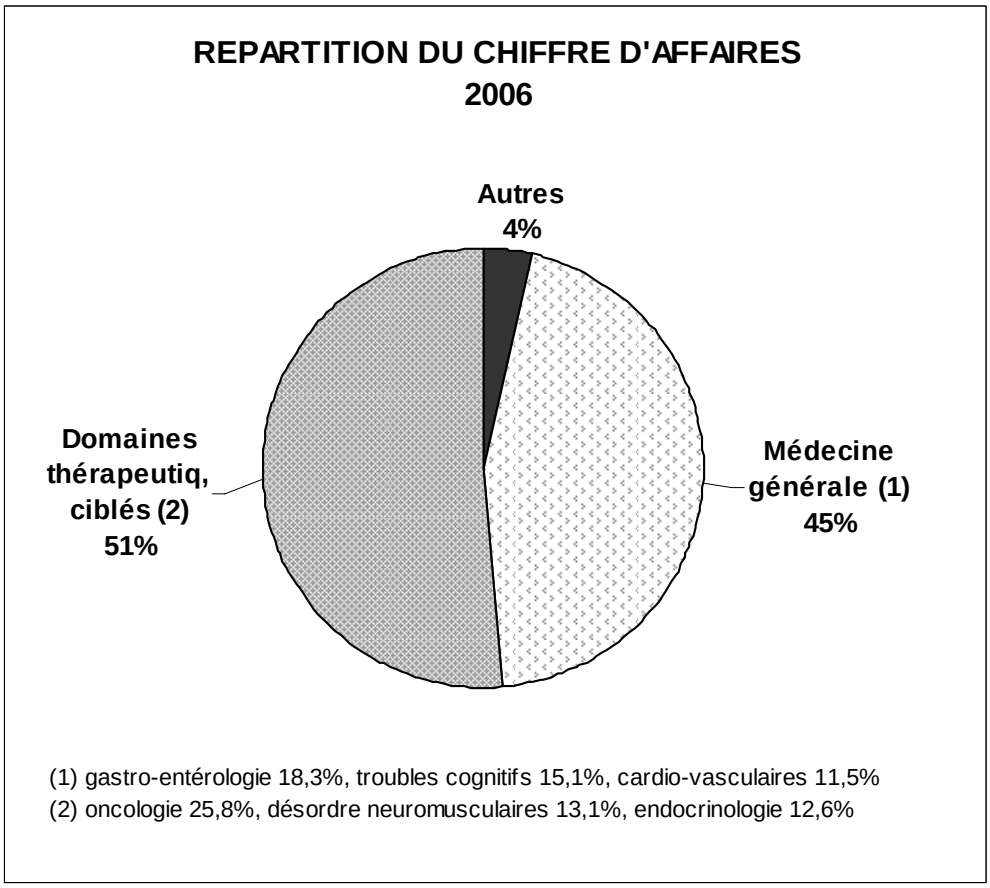
Cela lui permettra aussi d'établir des relations étroites avec les universités britanniques de réputation internationale (University of Bath et Imperial College London).

---

développement et la commercialisation en Europe d'Acapodene, dans toutes les indications, à l'exception du cancer du sein. Acapodene est actuellement évalué pour le cancer de la prostate.

En bref …

L'ACTIVITE EN QUELQUES CHIFFRES



Source : rapport annuel.

L'activité d'Ipsen est concentrée sur la pharmacie qui est organisée selon deux axes :

– **Les produits biotechnologiques dans les domaines thérapeutiques ciblés** : oncologie, endocrinologie, désordres neuromusculaires qui **représentent les axes prioritaires de développement** et qui connaissent la plus forte croissance : + 13,4 % en 2006/05 avec l'endocrinologie (+ 23,2 % en 2006/2005), et les désordres neuromusculaires qui progressent de 22,5 % en 2006/2005.

– **les produits de médecine générale** regroupent les médicaments de prescription les plus anciens : gastro-entérologie (18,3 % du CA 2006), les troubles cognitifs (15,1 %), les cardio-vasculaires (11,5 %) : leur hausse a été de 2,4 % (2006/2005). Ils permettent de financer la recherche. Le groupe n'a pas l'intention d'investir ni dans les génériques, ni dans les OTC. Ainsi, le veinotonique, Ginkor Fort, déremboursé le 1er janvier 2008, a été cédé à GTF le 23 août 2007.

PRINCIPALES MOLECULES

(> 50 Millions €)

		2006	% C.A.
1.	**Décapeptyl** (Cancer de la prostate, puberté précoce, fibromes utérins, endométriose, fécondation in vitro)	221,9	26 %
2.	**Tanakan** (Troubles cognitifs)	129,9	15 %
3.	**Dysport** (Désordres neuromusculaires)	113,3	13 %
4.	**Somatuline** (Traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes)	92,2	11 %
5.	**Smecta** (diarrhée chronique)	80,3	9%
6.	**Nisis / Nisisco** (hypertension artérielle)	50,7	6%

Source : rapport annuel 2006

La majorité de ces molécules sont matures, seule l'expansion géographique ou l'extension de ligne et de leurs indications leur permettent une croissance.

La spécificité d'Ipsen est d'avoir mis l'accent sur la biotechnologie, il est présent dans les protéines thérapeutiques, qui devraient représenter d'ici peu la moitié de sa production.

ORIGINE DES MOLECULES					
	2005	**2007**	**2009**	**2011**	**variation 05-11**
Petites molécules	487	528	570	586	+99
Protéines thérapeuti-ques	112	156	271	352	+241
Anticorps monoclo-naux	0	0	0	0	n/a
Vaccins	0	0	0	0	n/a
Total	**598**	**683**	**841**	**938**	**+340**

Source: Datamonitor, MIDAS Sales Data, IMS Health, April 2006, © copyright reprinted with per-mission (seven major markets).

Parmi ses pairs[15], il détient le plus fort taux de molécules biologiques. Décapeptyl®, Somatuline®, Nutropin Aq® et Dysport® sont les principales protéines thérapeutiques d'Ipsen.

[15] King, Shire, Menarini.

IPSEN EN FRANCE

Chiffre d'affaires en 2006 : 358.6 M€
Nombre d'employés : 1788

-Siège à Paris (Boulogne-Billancourt à partir de septembre 2008)

- Production et Approvisionnement :

- **Dreux** (28) usine : Nombre d'employés : 580

Formes orales à grand volume.

Développement analytique et production des médicaments destinés aux essais cliniques.

D'ici à 2011, est prévu un plan d'investissement de 55 millions € qui concernera la production (40 millions) et la recherche (15 millions).

Les 15 millions d'euros financeront la création du centre d'excellence en développement pharmaceutique (formulation, développement analytique, production de lots précliniques et cliniques).

L'investissement devrait permettre la création de 85 postes, dont 15 pour la R&D.

- **Signes** (83): usine : formulations injectables à libération prolongée de peptides.

Nombre d'employés : n.c.

- **L'Isle-sur-la-Sorgue (84)** : usine de principe actif (API)

Fabrication annuelle supérieure à 2.500 tonnes d'argile thérapeutique utilisée pour la fabrication de médicaments en gastro-entérologie (SMECTA).

Nombre d'employés :n.c.

- **Saint-Jean-d'Illac** (33)
Plantation et station de séchage de feuilles de gingko biloba.
Nombre d'employés : n.c

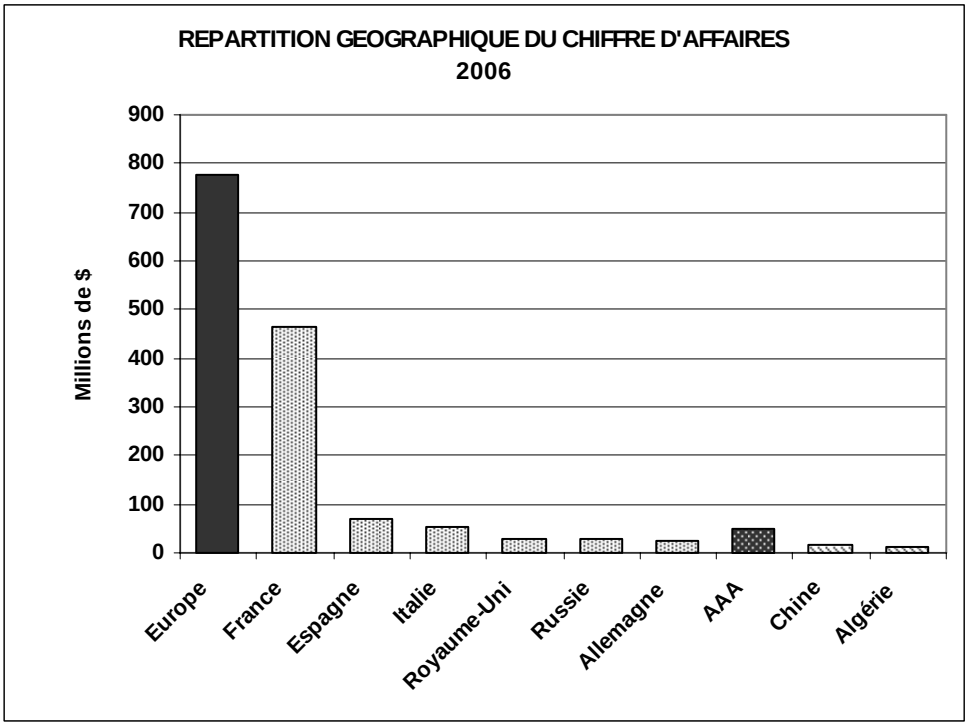
- **Captieux** (33
Plantation et station de séchage de feuilles de gingko biloba.
Nombre d'employés : n.c

- Recherche et Développement

- **Les Ulis** (91): cancérologie , centre neurodégénérative (petites molécules). Ce site se spécialise dans la recherche translationnelle et met en œuvre les conditions d'interface entre l'innovation et le développement.
Nombre d'employés : n.c.

- Une partie du site de **Dreux** : cf ci-dessus.

LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE



Source : I M S

Le premier marché du groupe est la France (42 % du chiffre d'affaires en 2006), en légère diminution (- 0,6 %) par rapport à 2005. A terme, la France ne pourrait représenter que 30 % des activités du groupe.

L'Europe de l'Ouest forme 64 % de son chiffre d'affaires ; la croissance en volume provient du Royaume-Uni (14,8 % du chiffre d'affaires).

Quant à **l'Asie**, elle **connaît une forte croissance (+ 29 %).** Le groupe est présent en **Chine** depuis 1992. En 1997, il y constitue une filiale. En 2000, il y ouvre un site industriel où est fabriqué Smecta (gastroentérologie, diarrhée) pour le marché chinois. En 2003, il y employait 400 personnes.

En 1987, Ipsen ouvre un bureau à Kuala Lumpur (Malaisie).

Il n'est pas présent au Japon, mais un accord de joint venture passé avec Teijin lui permettra une croissance sur ce marché.

L'Amérique du Nord est encore absente des ventes, même si le groupe y est présent en termes de R&D. **Mais il devrait voir sa part augmenter rapidement** par deux molécules données en licence : Reloxin® (le nom américain pour Dysport) aux Etats-Unis dans ses indications de médecine esthétiques et Somatuline® Autogel®. Somatuline® Autogel®qui a obtenu le 31 août 2007 son AMM aux Etats-Unis, sera en effet commercialisé en Amérique du Nord par la société de biotechnologie californienne Tercica, qui commercialise déjà Increlex et dont 25% des actions sont détenues par Ipsen. Le renforcement commercial d'Ipsen aux Etats-Unis, notamment par l'accord croisé avec Tercica représente **un tournant dans la politique d'Ipsen**. La société américaine Tercica dispose d'une cinquantaine de visiteurs médicaux permettant de toucher les spécialistes américains de cancérologie et d'endocrinologie. Son acquisition fait partie de la stratégie d'Ipsen.

CHIFFRES CLES

En millions €

	2006	2005[16]
Chiffre d'affaires	861,68	807,11
- CA à l'étranger	**44 %**	**44 %**
Fonction production		
- coût des ventes	181,38	171,04
- marge (CA-CV)	680 299	636 072
- marge / CA	**79 %**	**79 %**
Fonction commerciale et administrative		
- coût commun et administratif	383,02	364,14
- CMA/CA	**44 %**	**45 %**
Résultat opérationnel	187,22	185,35
- en % du C.A.	**22 %**	**23 %**
Résultat consolidé	144,50	169,03
- en % du CA	**21 %**	**21 %**
Effectifs	4.000	NC

Source : Rapport annuel

Ipsen a réalisé un chiffre d'affaires en 2007 en hausse de 6.8% à 920 millions €. Cette croissance a été tirée par la performance des médicaments des domaines de l'endocrinologie et des désordres neuromusculaires, en hausse de 19.7% et 13.6% respectivement, et de la hausse de 9.2% des produits de gastroentérologie.

(16) Les chiffres 2005 sont sur une base pro-forma. Les chiffres consolidés pro forma retracent l'activité du groupe et si sa restructuration juridique achevée fin juin 2005 avait été effectuée antérieurement au 1er janvier 2002.

MERCK & Co.

Avec un chiffre d'affaires de 22,64 milliards $ en 2006, Merck & Co. se classe au 7ème rang mondial.

Son activité est organisée autour de deux pôles :

- la pharmacie (96 % du chiffre d'affaires) recouvre principalement les médicaments éthiques,
- les vaccins (4 % du chiffre d'affaires).

Ces derniers temps, le groupe a dû faire face au retrait volontaire d'un de ses blockbusters, Vioxx (contre l'arthrose), en septembre 2004[1]. Il subit également la perte de la protection des brevets de deux molécules : Zocor, un anticholestérol, dont le chiffre d'affaires en 2005 a été de 4,38 milliards $ et chute à 2,8 milliards $ en 2006 et Proscar (contre l'hypertrophie bénigne de la prostate). Fosamax (contre l'ostéoporose) devrait également perdre prochainement la protection de son brevet (2008) (CA 2006 : 3,134 milliards $).

Devant ces bouleversements importants, le groupe a réagi en mettant en place un « Plan to Win » afin de retrouver un nouveau souffle.

Il s'est recentré sur des classes thérapeutiques jugées prioritaires donnant des perspectives de croissance importante plutôt que d'être présent dans de nombreuses classes thérapeutiques présentant ainsi une offre globale aux Managed Care Organizations (MCO).

Merck a toujours privilégié une recherche interne mais il développe aussi, depuis peu, une stratégie de partenariats et d'accords de licence pour renforcer son portefeuille de produits. La société a emboité un changement stratégique vers la biotechnologie. Par des acquisitions (principalement Rosetta Inpharmatics en 2001, Sirna Therapeutics en 2006, Merck veut acquérir rapidement une expertise biomédicale.

[1] Il solde les poursuites judiciaires engagées en versant 4.85 milliards de dollars.

RECHERCHE

Budget R&D en 2006 : 4,8 milliards $.
Nombre d'employés en recherche en 2006 : 11.400[2]

Le groupe met l'accent sur sa recherche en augmentant, en 2006, son budget de 26 % par rapport à 2005, pour atteindre 4,8 milliards $.

La nouvelle stratégie de R&D est dorénavant centrée, en priorité, sur neuf aires thérapeutiques identifiées comme n'ayant pas encore reçu de réponse au niveau thérapeutique et représentant un potentiel commercial intéressant. Ces aires thérapeutiques ont été définies par Merck comme une « priorité haute » dans la politique de R&D de Merck.

En second, arrivent des domaines représentant un intérêt certain ; dans ce cas, seulement un point particulier d'une classe thérapeutique peut être étudié.

Cela signifie que les deux-tiers des investissements doivent être réalisés, parmi les 9 aires thérapeutiques, l'autre tiers pourra être engagé dans des franchises plus opportunistes (exemple : l'ophtalmologie).

A ces options, s'ajoute la recherche dans la technologie (plates-formes technologiques) permettant de mieux rentabiliser la recherche en aval.

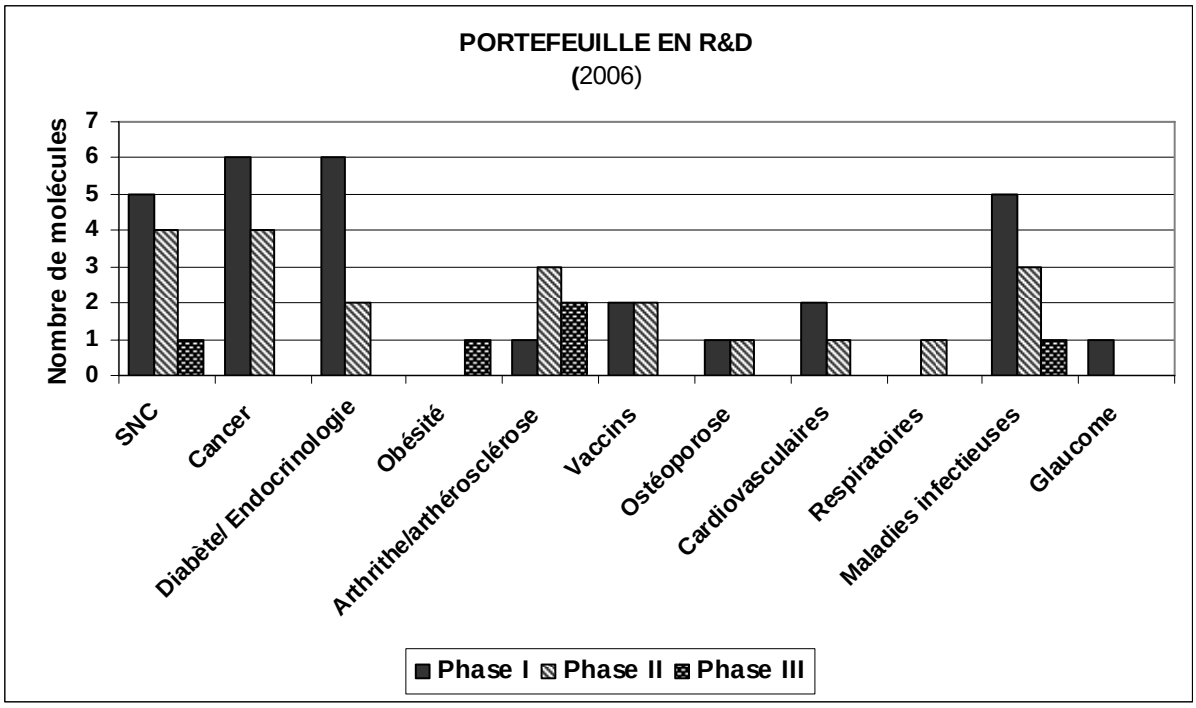
Le tableau ci-dessous indique les aires de recherche de Merck selon le classement effectué par le groupe.

LES AIRES DE RECHERCHE.

Priorité haute	*Intérêt particulier*	*Plateformes technologiques*
- Alzheimer - Arthérosclérose - Cardiovasculaire - Diabète - Vaccins - Obésité - Oncologie - Douleur - Trouble du sommeil	- Antibiotiques - Antifongiques - Antiviraux (virus C, HIV) - Asthme - Broncho-pneumopathie chronique obstructive - Dégénérescence des neurones - Ophtalmologie - Ostéoporose - Schizophrénie - Cardiologie	- Biologique et anticorps - Délivrance des médicaments - Technologies de l'information - Biomarqueurs moléculaires /profil moléculaire (molecular profiling) - Nouvelles technologies relatives aux vaccins - Technologies liées à la recherche/plateformes de R&D - Images « in vivo »

Source : Merck

(2) SEC-Merck – Forma 10-K.



Source : SEC.

En 2006, 54 molécules étaient en développement.

On constate que Merck investit de nouvelles classes thérapeutiques : le cancer (10 molécules[3] le diabète / endocrinologie (8 molécules), le système nerveux central (Alzheimer, Parkinson, douleur) (8 molécules) ; toutes répondent aux critères définis par Merck, basés sur des opportunités scientifiques répondant à un besoin médical non satisfait et apportant des perspectives de croissance importante.

A l'opposé, certaines classes thérapeutiques semblent délaissées : ainsi les cardiovasculaires, qui représentaient presque la moitié du chiffre d'affaires en 1990[(4)].

Dans ce pipe-line, 11 molécules proviennent de licences, soit 20 % du total. Merck privilégie plutôt une recherche interne.

Certaines de ces molécules représentent une potentialité pour l'activité du groupe :

- Gardasil, lancé en juin 2006 aux Etats-Unis, est un vaccin contre le cancer (cancer cervical, vaginal). Son chiffre d'affaires sur le marché américain pourrait atteindre 2,45 milliards en 2011[(5)].

- Januvia (diabète de type 2), dont le dossier a été déposé à la FDA en février 2006 et dont les ventes pourraient atteindre 1,2 milliard en 2011.

- Une autre molécule, une combinaison de Simvastatin et d'une nouvelle molécule MK 524A, est en phase III. Les experts estiment que son chiffre pourrait atteindre 700 millions en 2011.

([3]) Merck a annoncé en octobre 2005 qu'il souhaitait être parmi les leaders en oncologie dans 5 à 7 ans.

[(4)] Toutefois, Merck & Co a acquis en juillet 2007 une société américaine NovaCardia spécialisée en cardiologie et qui développe actuellement le KW – 3092 concernant des patients ayant des problèmes cardiologiques graves. Cette molécule est actuellement en phase III.

[(5)] Evaluation Morgan Stanley.

L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE.

La recherche de Merck est effectuée à Boston (Etats-Unis) au centre d'un campus prestigieux (Harvard).

Les sites de développement sont répartis à travers le monde (Canada, Europe, Japon), ils sont souvent spécialisés dans des aires thérapeutiques.

Merck réfléchit à une implantation en Chine.

IMPLANTATIONS DES CENTRES DE RECHERCHE DANS LE MONDE

Merck&Co a douze centres de recherche de niveau mondial : 1 au Canada, 5 aux Etats-Unis, 5 en Europe, 1 au Japon.

SITES	Nombre de personnes	Objectifs ou Aires thérapeutiques
Amériques		
- **Canada**		
Center for Therapeutic Research : - Montréal, - Québec	300 personnes hautement qualifiées	- maladies respiratoires, - anti-inflammatoires, - maladies du système osseux - SNC - diabète
- Etats-Unis :		
. Rahway (New Jersey)	nc	nc
. West Point (Pennsylvanie)	nc	nc
. Boston (Massachussetts)	300 chercheurs	- Oncologie, obésité, maladie d'Alzheimer.
- Rosetta Inc Pharmaceutics, filiale à 100 % de Merck, Kirland (Washington)	nc	- Développement de nouvelles technologies pour la recherche.

SITES	Nombre de personnes	Objectifs ou Aires thérapeutiques
Europe		
- **Espagne**		
. Centro de Intigaciones Basica (CIBE) . Madrid	Nc	Recherche de molécules ayant une potentialité d'accéder au marché. Une récente découverte est un antifongique.
- **Italie**		
. Institute for Research in Molecular Biology . Pomezia	Nc	Hépatite C Infection
- France		
. Laboratoire MSD, Chibret Research Center Riom	152 personnes	Centre d'évaluation de l'innocuité des médicaments.
- Royaume-Uni		
.MSD Development Labora-toires : . Hoddesden, . Herts	NC	Ce centre de recherche et développement joue un rôle principal dans le développement commercial des nouveaux produits.
Neuroscience Research Cen-ter at Terlings park . Harlow (Essex)	Nc	Système nerveux central Maladies neurologiques et psychiatriques.

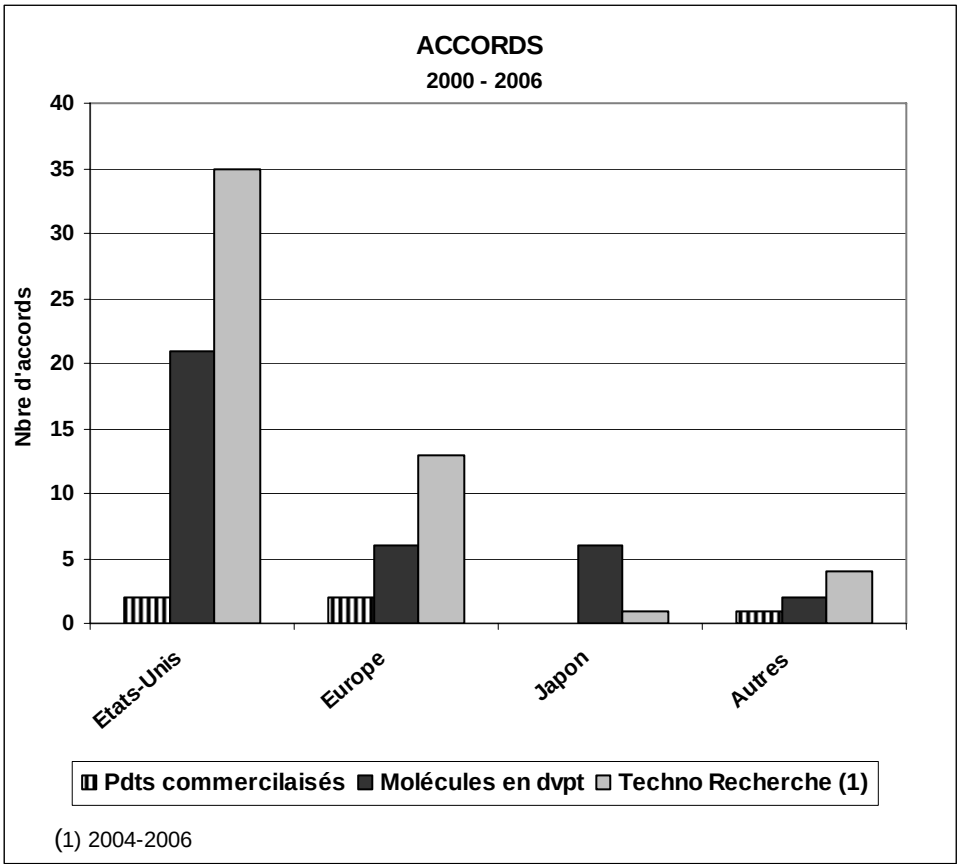
Source : Merck & Co.

LES PARTENARIATS ET LES ACQUISITIONS

Merck établit un « mix » de toutes les stratégies gagnantes : les partenariats avec des sociétés et des acquisitions ciblées.

LES PARTENARIATS EN R&D

Le groupe a développé une politique active d'accords. En 2006, MERCK a annoncé qu'il était en négociation sur plus de quarante accords. En 2005, il en a signé quarante-quatre, comprenant des accords de licence sur des molécules déjà existantes[6] des transferts de technologie et des alliances sur des molécules dans le pipe-line.



Source : IMS

- Les **accords de licence / co-marketing** sont minoritaires, bien qu'ils jouent un rôle important dans le chiffre d'affaires de Merck.

Les deux autres types d'accord concernent directement la recherche :

[6] IMS estime qu'en 2005, 44 % des ventes de Merck, soit 9,5 milliards de dollars, ont été générées par des accords de licences.

- Les **accords relatifs aux nouvelles technologies :** ils sont les plus importants (64 % du total des accords entre 2003 - 2006), indiquant le souhait de Merck de renforcer sa recherche interne en incluant les nouvelles technologies, comme la bioinformatique (accord en 2006, avec GeneCo, un leader dans la fourniture de logiciels et de données), chimie combinatoire (exemple : en 2004 avec ChemBridge Corporation), la génomique (accord avec Perbgen en 2005 concernant l'analyse du génome), et la modélisation moléculaire par computer (accord avec Sigma-Aldriche en 2006).

- **Les accords ciblant une molécule en phase de développement** où **des accords concernant une classe thérapeutique particulière** représentent 40 % des accords. Ces accords représentent un tournant dans la politique suivie par Merck. Si, en 2005, 80% environ des molécules provenaient de sa recherche interne, en 2011, d'après Datamonitor, ce taux ne serait plus que de 40% environ, 60% du chiffre d'affaires provenant de l'extérieur. Merck détiendrait, en 2011, la seconde place après Pfizer dans son recours à des molécules extérieures.En janvier 2008, Merck conclut un accord avec la société biopharmaceutique Addex Pharmaceuticals (Suisse) pour le développement et la commercialisation d'un médicament- candidat dans la schizophrénie issu de la société suisse. Un mois auparavant, <merck conclue avec la même société un accord dans le domaine de la maladie de Parkinson.

La nationalité des sociétés avec lesquelles Merck est en partenariat sont majoritairement américaines (> 62 %) [7]

LES JOINT-VENTURES ET LES ACQUISITIONS

Aucune joint-venture n'est signée concernant la recherche uniquement. Il s'agit toujours du développement d'une molécule déjà à un stade avancé et de sa commercialisation.

Une est particulièrement intéressante pour l'activité de Merck :

- Celle signée en 2000 avec Schering Plough Corporation ; cette joint-venture (50/50) est créée pour développer et commercialiser aux Etats-Unis des molécules liées au cholestérol (Zetia/Vytorin) et aux respiratoires.

- En 1994, Merck et Pasteur Mérieux Connaugh (aujourd'hui Sanofi Pasteur S.A.) ont établi une joint-venture (50/50) pour le développement et la commercialisation de vaccins.

Concernant les acquisitions, bénéficiant à la R&D, Merck réalise quelques acquisitions ciblées :

- en 2001, celle de Rosetta Informatics, leader dans le domaine de la génomique et de l'informatique et qui permet le profiling moléculaire [(9)].

- en 2004 : Merck acquiert Aton Pharma (USA), société de biotechnologie centrée sur le développement de nouveaux traitements contre le cancer, domaine dans lequel le groupe vient de s'implanter et veut devenir un leader.

- en 2005 : Merck acquiert 3 % environ de la société de bio-technologie Geron (USA) pour 18 millions de dollars. Cette société est spécialisée dans les vaccins anti-cancéreux, notamment l'étude d'une enzyme liée à la croissance de la tumeur.

- en 2006, il réalise plusieurs acquisitions : deux sociétés de biotechnologie : Glycofi (USA), société spécialisée dans la conception de protéines thérapeutiques telles que les anticorps

---

[7] Avec la France, Merck a signé, en 2006, un accord avec NicOx (France) pour l'utilisation du NODT (nitric oxyde-donating technology) concernant les antihypertenseurs et avec Pierre Fabre concernant le développement et al commercialisation d'une molécules anti-cvancéreuse F500-35.

([9]) le profil moléculaire permet à partir de prélèvement de tissu d'identifier le profil génétique du npatient, qui, selon la surexpresssion ou la sousexpresssion de certains gènes, sera plus réceptif à certains médicaments.

monoclonaux et l'optimisation des molécules biologiques, et Abmaxio, une société de recherche en biotechnologie.

En novembre 2006, il acquiert Sirna Therapeutics (USA), société de biotechnologie et leader dans le développement d'une nouvelle classe de médicament basé sur l'ANR. Sirna possède aussi plusieurs médicaments-candidats dans les maladies infectieuses, le métabolisme, le système nerveux central et la dermatologie.

Par ces acquisitions, Merck cherche à atteindre rapidement une expertise biomédicale.

L'acquisition de la totalité (99,4 %) du capital de Banyu (Japon) en 2003, lui a permis principalement de vendre ses produits sur le marché japonais. Néanmoins, Banyu conduisait des recherches dans des classes thérapeutiques intéressant Merck : le système nerveux central, le cancer, le diabète et l'obésité. Mais pour l'instant, depuis 2003, aucune molécule n'est sortie de la recherche de Banyu.

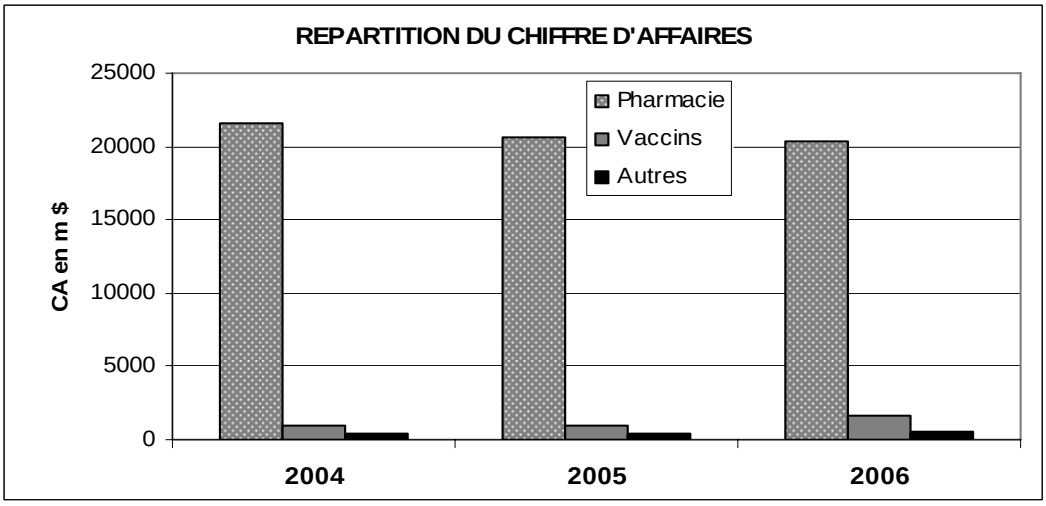
En janvier 2006, le Président de Merck, Richard Clark avait d'ailleurs indiqué que son groupe souhaitait acquérir de petites ou moyennes sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie, s'opposant à des acquisitions de grande envergure. L'objectif de ces acquisitions est de lui permettre de renforcer sa recherche et non pas d'acquérir de nouvelle part de marché (hormis le cas de Banyu).

En bref …

L'ACTIVITE EN QUELQUES CHIFFRES

L'activité du groupe est axée principalement sur les médicaments de prescription. Dans l'avenir, le groupe pourrait considérer une entrée dans le métier des génériques si des opportunités se présentent. La société vend quelques médicaments OTC au travers de sa joint-venture avec Johnson&Johnson.

Les vaccins représentent 4 % du chiffre d'affaires, dont le montant a presque doublé en trois ans en passant de 973 millions $ en 2004 à 1700 millions $ en 2006.



Source : rapport annuel.

5ères MOLECULES

En millions $.

	2006	2011 (E)
- Singulair (asthme)	3.579	5 469
- Cozaar / Hyzaar (hypertension)	3.163	1.993
- Fosamax / Adromat (ostéoporose)	3.135	1.993
- Zocor (cholestérol)	2.803	306
- Primaxin (antibiotique)	704	779

NOUVELLES MOLECULES

	2006	2011 (E)
- **Gardasil** (cancer)	235	3 872
- **Januvia** (diabète)	42	1 568
- Rotateq (vaccin)	161	1.000
- **Zostavax** (antiviral)	38	819
- **MK 0524A** (cholestérol)	-	700

Source : Morgan Stanley.

CHIFFRE D'AFFAIRES
SELON LE TYPE DE MOLECULES

2005-2011

(Million de $)

ANTICORPS – PROTEINES	**2005**	**2007**	**2009**	**2011**	**05-11 diff.**	**05-11 CAGR (%)**
Petites molécules	17 909	17 246	17 834	18 556	647	0.6
Vaccins	668	1 354	2 415	3 401	2 733	31.2
Anticorps Monoclonaux	0	0	0	0	0	n/a
Protéines Thérapeutiques	0	0	0	0	0	n/a
Total	**18 577**	**18 600**	**20 249**	**21 957**	**3 379**	**2.8**

Source : Datamonitor ; MIDAS Sales Data, IMS Health, April 2006.

Ce tableau réalisé en 2006 indique bien le tournant récent pris par Merck avec la part grandissante des vaccins. Par des acquisitions ciblées, non pris en compte encore par les analystes, il se positionne dans les protéines thérapeutiques.

SITUATION EN FRANCE

MERCK SHARP & DOHME – CHIBRET
CA en 2006 : N.C.
Export : 30 % du CA

Effectifs : 2.482 personnes

- **Siège social à Paris : 250 personnes**

- **Production**

- **La Vallée à Saint-Germain – Laprade (près du Puy-en-Velay) - 210 personnes hautement qualifiées**.
Une des neuf usines de chimie fine du groupe MSD :
Fabrication de six principes actifs de médicaments.
Six molécules sont synthétisées : le losartan, principe actif du Cozaar (antihypertenseur), l'indométacine (anti-inflammatoire), principe actif d'Indocid, le maléate de Timolol, principe actif du Cosopt (antiglaucomateux), l'amitriptyline, principe actif d'Elavil (antidépresseur), le cyproheptadine, principe actif de Périactine (antihistaminique), et le bromure de Benzododecinium, un antiseptique local.

- Mirabel à Riom (Clermont-Ferrand) : 800 personnes
Centre mondial de production stérile.
Exporte dans les pays du monde entier.
Production de produits antibiotiques (Invanz dont la matière active, l'ertapenem, est fabriqué à Cherokee, en Pennsylvanie (Etats-Unis). La construction d'un second atelier Invanz est actuellement à l'étude.
Production de produits ophtalmologiques (les unit-doses, produits ophtalmologiques contenus dans une pipette à usage unique et Ocumeter Plus).

- **Centre de recherche**

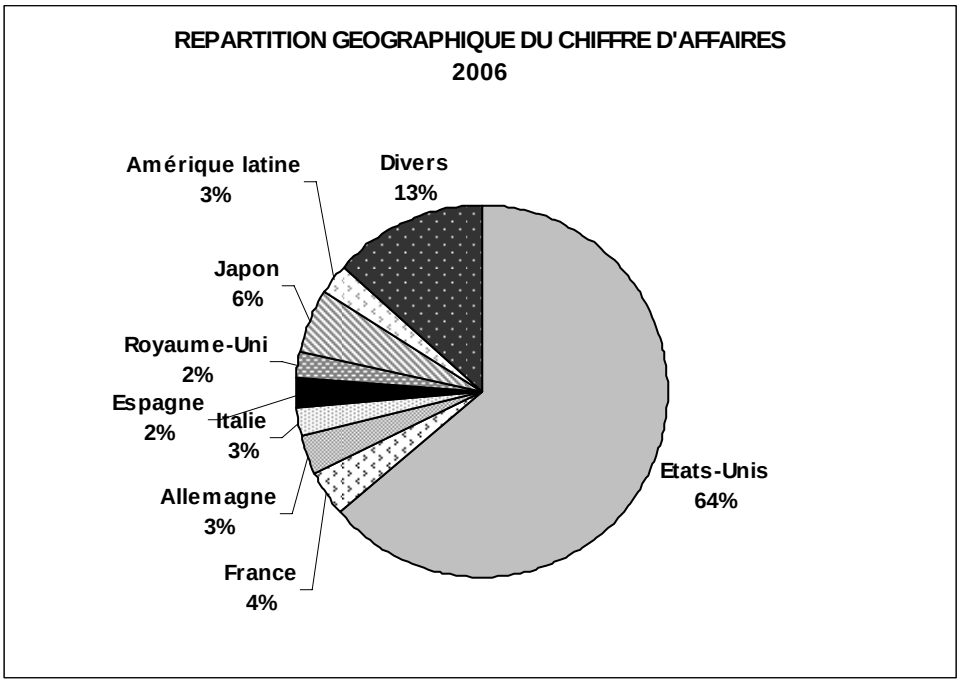
- Riom : 150 personnes
Centre d'évaluation de l'innocuité des médicaments.

- **Centre d'Administration et de Documentation Médicale**

- Clermont-Ferrand : 100 personnes.

Source : Site Merck Sharp & Dohme

LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE



Source : IMS

Par ses origines, le groupe est très présent aux Etats-Unis (64 % de son chiffre d'affaires).

L'Europe représente son second marché : France (4 % du chiffre d'affaires du groupe), Italie (3 %), Royaume-Uni (2 %), Allemagne (3 %).

Les ventes au Japon restent assez stables (6 %). En avril 2004, Merck acquiert Banyu, qui représente aujourd'hui la plus importante filiale du groupe hors Etats-Unis. L'objectif de Banyu est de lancer 20 à 30 molécules ces dix prochaines années sur le marché japonais. Banyu emploie 1.000 personnes en R&D.

Ces derniers temps, Merck s'est implanté en Amérique du Sud (13 % de son chiffre d'affaires), et en Europe de l'Est.

Merck commence à s'implanter sur les marchés émergeants (Chine notamment).

Des unités de fabrication y sont déjà implantées ainsi qu'en Inde. Des essais cliniques y sont conduits pour les nouvelles molécules.

En août 2007, il a ouvert un nouveau bureau régional à Singapour où il était déjà présent et où ses investissements y atteignent 1 milliard $. De nouvelles plateformes technologiques devaient s'y ouvrir sur le site de Tuas Biomedical Park.

CHIFFRES CLES

m$

	2006	2005	2004
Chiffre d'affaires	22 636	22 012	22 973
Fonction production - marge (CA-CV) - marge/CA	6 001 16 635 **73 %**	5 150 16 862 **77 %**	4 966 18 007 **78 %**
Fonction commerciale et administrative - CMA/CA	8 165 **36 %**	7 156 **33 %**	7 239 **32 %**
R&D - en % du CA	4 783 **20 %**	4 631 **21 %**	4 010 **17 %**
Résultat net - en % du CA	4 434 **20 %**	4 631 **21 %**	5 830 **25 %**
Effectifs	60 000	61 500	62 600

Source : SEC.

En 2007, les comptes de Merck supporteront la charge de 4.85 milliards $ liée au règlement des plaintes sur son anti-inflammatoire Vioxx. Le groupe a aussi provisionné une charge de 945 millions $ pour son plan de restructuration.

PFIZER

Avec un chiffre d'affaires de 46 milliards de dollars en pharmacie en 2006, Pfizer est n° 1 mondial des compagnies pharmaceutiques, et détient 7.6 % de part du marché mondial en 2006, devançant d'une bonne longueur le second, GlaxoSmithKline (6.1%).

Pfizer a réalisé deux importantes acquisitions lui donnant sa configuration actuelle et lui permettant d'avoir accès à des blockbusters :

- en 2000, Warner-Lambert, qui avait dans son portefeuille le Lipitor (hypocholesterolémiant), 1ère molécule vendue chez Pfizer (12,886 milliards $ en 2006) et dans le monde ;

- et en 2003, Pharmacia qui possédait notamment le Celebrex (anti-inflammatoire non stéroïdien).

Comme ses pairs actuellement, la société doit faire face à l'expiration des brevets de molécules importantes, comme le Zoloft, un anti-dépresseur (2005), Zithromax contre les infections antibactériennes (2005); après le retrait du Vioxx de Merck, Pfizer a retiré du marché le Bextra (arthrite, inflammation) en avril 2005, qui devait remplacer à terme le Celebrex. Et en 2011, le brevet du Lipitor devrait tomber, il représenterait encore 30 % des ventes de Pfizer en 2008. Dans la situation actuelle, si aucune molécule importante acquise n'est mise sur le marché, les revenus de Pfizer devraient conduire à une baisse de 7.8 % de son chiffre d'affaires en 2011 par rapport à 2005[8].

Depuis l'arrivée en août 2006 de Jeff Kindler à la tête de Pfizer, une nouvelle politique a été mise en place. Le nouveau président a également annoncé que Pfizer ambitionnait de devenir le n° 1 de la biotechnologie lui permettant d'accéder à de nouveaux marchés (ex : l'acquisition de PowderMed introduit Pfizer dans les vaccins, dont l'objectif serait de réaliser 30 % du chiffre d'affaires global. Durant ces dix dernières années (1996-2006), les projets de biotechnologie sont d'ailleurs passés de 1 à 35[9]. Les 17 milliards de dollars reçus de la vente de son activité Pfizer Consumer Healthcare (PCH) contribuera à l'acquisition ou à des alliances permettant la croissance du groupe, probablement dans le domaine des biotechnologies.

---

[8] Datamonitor : Pharmavitae : Pfizer
[9]) IMS.

Il a également été mis en place une politique de coûts (Adapting to Scale Program (AtS), qui devrait conduire à économiser 4.5 à 5 milliards $, dont 2.6 millards de dollars auraient déjà été réalisés en 2006. En début de semaine, Jeff Kindler a annoncé également d'autres mesures, notamment la fermeture de 7 sites et la suppression de 7 800 postes (auxquels s'ajoutent 2 200 annoncés fin 2006) : soit un emploi sur dix dans le monde.

Concernant les sites, Pfizer en avait un grand nombre suite à ces acquisitions (notamment des sites de Pharmacia) répartis à travers le monde. Quant à la recherche, cinq sites devront être fermés : trois sites aux Etats-Unis, un site au Japon (Nagoya) et une unité d'études toxicologiques, située sur le site d'Amboise en France.

Des économies rendues nécessaires par suite d'un pipe-line jugé faible[10] pour combler la baisse du chiffre d'affaires des molécules perdant leur brevet. Cet état de fait s'est amplifié par la décision du groupe le 2 décembre 2006 d'arrêter les essais cliniques en phase III du torcetrapib, en raison du nombre élevé de décès et d'accidents cardiovasculaires parmi les patients qui l'utilisaient. Il devait être couplé avec l'atorvastatine (Lipitor/Tahor) pour justement prolonger la durée de vie du Lipitor.

Les déconvenues de Pfizer, une recherche de plus en plus coûteuse vont conduire le groupe à avoir une autre stratégie par rapport aux années précédentes, en restreignant sa recherche sur quelques axes thérapeutiques jugés majeurs par le groupe, le temps n'est plus où les leaders souhaitaient être présents dans un nombre important de classes thérapeutiques permettant d'offrir une offre globale aux Health Management Organisations (HMO).

[10] Merril Lynch

L'ORGANISATION DE LA R&D

Budget 2006 : 7,599 milliards $
Nombre de personnes en R&D en 2006 : **10 500 environ**

Pfizer indique que son pipe-line contient 235 projets, dont 152 sont de nouvelles molécules et 83 des extensions d'indications**. L'objectif de groupe est de mettre sur le marché 6 molécules par an provenant de sa propre recherche à compter de 2011. L'un au moins de ces produits sera issu des biotechnologies. A cela s'ajouteront deux nouvelles molécules provenant d'accord de licence.**

Le nombre de classes thérapeutiques a été diminué, elle représente des besoins médicaux non satisfaits, et dont le marché annuel excède les 300 milliards de dollars.

Les 9 axes thérapeutiques concernés sont :

- les cardiovasculaires et le métabolisme,
- le système nerveux central (douleur neuropathique, épilepsie, maladie de Parkinson…),
- l'inflammation,
- les allergies / les maladies respiratoires,
- les maladies infectieuses,
- la douleur,
- l'oncologie,
- l'urologie / la santé sexuelle / l'ostéoporose / l'ophtalmologie.

Au total, le groupe a 249 molécules dans son pipe-line, réparties ainsi :

- 177 nouvelles molécules : 131 en phase I,
  37 en phase II,
  5 en phase III,
  4 en cours de développement.
- 72 extensions de ligne.

Parmi les nouvelles molécules, certaines pourraient être prometteuses :

- **Lyrica** (pregabaline) contre la douleur neuropathique, l'épilepsie, aurait un chiffre d'affaires potentiel de 2.700 millions $ en 2011 ;
- **Champix** (varenicline) concerne le tabagisme, son chiffre d'affaires pourrait atteindre 800 millions de dollars en 2011, mais des effets secondaires (pensées suicidaires) pourraient limiter son chiffre d'affaires ;
- **Sutent** (sunitinib), contre le cancer, pourrait atteindre un chiffre d'affaires de 509 millions de dollars en 2011. Mais des inquiétudes apparaissent sur cette molécule concernant de possibles effets secondaires[11].

[11] Pharmaceutiques.com 17 décembre 2007

Pfizer a connu des déconvenues comme le retrait en phase III du torcetrapib, un hypocholesterolémiant, qui aurait permis de prolonger le brevet du Lipitor (2011), mais il avait des effets secondaires importants.

Actuellement le pipe-line de Pfizer est jugé plutôt faible, malgré le 1er budget en R&D parmi ses pairs (7,442 milliards $ en 2005) [12]. Le dernier blockbuster issu de la recherche de Pfizer mis sur le marché date de 1998 (Viagra.)

Par des acquisitions et des alliances, le groupe s'est renforcé dans les biotechnologies pour permettre à Pfizer d'accéder à de nouveaux marchés (ex : l'acquisition de PowderMed introduit Pfizer dans les vaccins). L'objectif serait que les vaccins produisent 30 % du chiffre d'affaires global. Durant ces dix dernières années (1996-2006), les projets de biotechnologie sont passés de 1 à 35[13]. Les 17 milliards de dollars reçus de la vente de la vente de son activité Pfizer Consumer Healthcare (PCH) contribuera à l'acquisition ou à des alliances permettant la croissance du groupe. Probablement la logique voudrait des acquisitions de sociétés de biotechnologie.

[12] D'après Merrill Lynch, les nouvelles molécules mises sur le marché représenteraient 1% du chiffre d'affaires en 2007 et 17% en 2012.
[13]) IMS.

LOCALISATIONS DES CENTRES DE RECHERCHE

La recherche est organisée au niveau mondial par la division : **Pfizer Global Research & Development (PGRD),** dont le siège est aux Etats-Unis (New London).

Alors qu'auparavant les centres étaient répartis dans 10 pays et les aires thérapeutiques pouvaient concerner plusieurs sites, leur nombre a été réduit en passant de 11 à 3 principaux situés aux Etats-Unis et 1 en Angleterre. Ce dernier site est la conséquence du passé, où Pfizer avait un terrain[14]. Cette localisation n'est pas issue d'une réflexion stratégique. A l'opposé, le centre de La Jolla est installé près de la vallée de la biotechnologie de San Diego et de Los Angelès.

L'objectif de cette simplification des centres de R&D est une meilleure productivité en les spécialisant dans une classe thérapeutique.

Sites de R&D

1 – Groton (4.000 personnes environ) : R&D

Recherche :- maladies infectieuses / antibactériens,
- cardiovasculaires,
- métabolisme, endocrinologie,
- système nerveux central.

Développement :- neuroscience,
- cardiovasculaires,
- métabolisme et endocrinologie,
- maladies infectieuses,
- dermatologie,
- inflammation,
- oncologie (avec La Jolla)

2 – Saint-Louis : Recherche : inflammation.

3 – La Jolla : Développement :- ophtalmologie, oncologie.

4 – Sandwich (Angleterre) (2700 personnes) **:** Développement :
- allergie / respiratoire
- génito-urinaire
- douleur
- gastro-intestinaux.

Source : Pfizer.

En janvier 2007, le groupe a transformé une partie du site de La Jolla en incubateur dans le domaine biotechnologique. Les sociétés pouvant s'y installer rémunèrent Pfizer en lui donnant un droit de premier regard sur leur travail effectué.

---

14) Durant la Deuxième Guerre mondiale, Pfizer fabriquait la pénicilline pour l'armée.

Deux sites cliniques sont situés à Shanghaï (Chine), Mumbai (Inde) permettant peut-être dans l'avenir un développement des activités recherche, quand la propriété industrielle sera mieux reconnue. Et d'ici à 2012, Pfizer veut investir 300 millions $ en R&D en Corée du Sud pour les essais cliniques[15]

En définitive, la réorganisation a eu comme objectif de rationaliser les sites existants.

Quant à la recherche clinique, la concurrence se fait au niveau des filiales du groupe. Pfizer est un des trois principaux acteurs en France (GlaxoSmithKline, Sanofi-aventis, Pfizer).

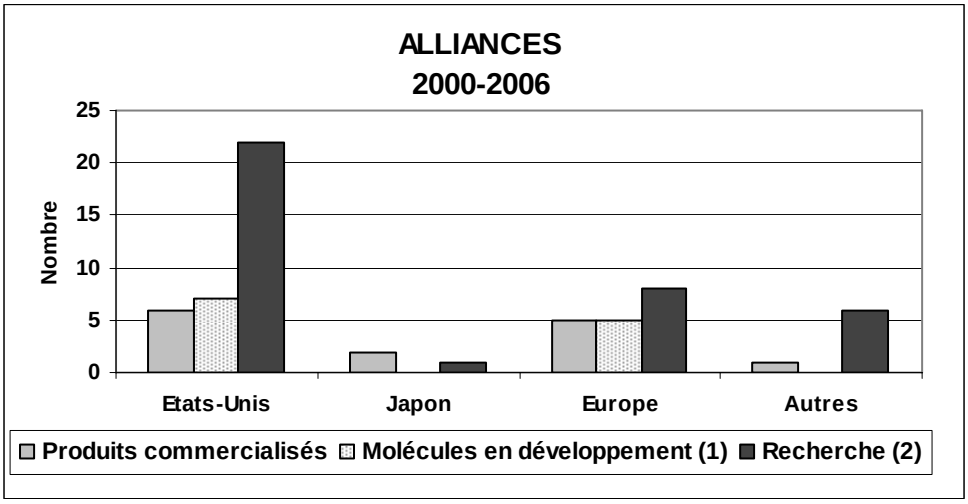
[15] Fermeture du centre de recherche japonais en raison du coût croissant des essais cliniques.

UNE POLITIQUE D'ACCORDS EN RECHERCHE

Pfizer a instauré **The Drug Pfinder TM Mission** situé au Research Technology Center à Cambridge au Massachussetts, dont l'objectif est de gérer les collaborations avec les académies, les sociétés de biotechnologie permettant d'avancer dans la découvert de cible et de leads pouvant devenir des médicaments.

Aux aires thérapeutiques citées plus haut, s'ajoutent les gastrointestinaux et la dermatologie

Pfizer indique avoir 2000 accords en R&D**. Environ 25% de l'activité R&D sont réalisés à l'extérieur.**



Source : d'après IMS. Produits commercialisés, (1) période 2006-2002, (2) période 2006-2003.

Les accords sont particulièrement nombreux dans le domaine de la recherche permettant l'utilisation d'une technologie ou d'avoir accès à des connaissances dans les aires thérapeutiques souhaitées.

Ainsi en juillet, il signe un accord avec Bayer (Allemagne) pour des inhibiteurs concernant le métabolisme lipidique.

D'autres accords concernent plus particulièrement des molécules. En 2005, Pfizer acquiert les droits exclusifs du portefeuille des antagonistes d'Inapte. A l'accord précédent avec Bayer, sont ajoutées en 2006 les molécules concernant l'obésité et le diabète. En mars 2006, il reçoit de Noxxon (Allemagne) la licence exclusive au niveau mondial du candidat médicament concernant l'obésité (NOXBII).

En septembre 2006, est signé un accord avec TransTech (US), donnant des droits mondiaux pour le développement des molécules concernant la maladie d'Alzheimer et la néphropathie diabétique.

ACQUISITIONS EN R&D

Pfizer a eu une importante politique d'acquisitions dans le domaine des biotechnologies.

- En **2007,** il acquiert :

  - la société **CovX** (USA) spécialisée dans le recherche pré-clinique en oncologie et métabolisme. CovX deviendra une division du centre de biothérapie et bioinnovation de Pfizer.

  - BioRexis Pharmaceuticals (USA). Pfizer se dote ainsi d'un portefeuille de médicaments candidats traitant le diabète de type 2. De plus, Pfizer élargit sa palette technologique, en ayant accès à une plateforme pour le développement de protéines thérapeutiques.

- En **2006**, il signe un accord pour l'acquisition de **PowderMed** (Royaume-Uni), une société spécialisée dans le développement des vaccins, donnant l'opportunité de rentrer sur le marché des vaccins. Le coût de cette transaction aurait été de 400 millions $.

  Dans le pipe-line de cette société se trouve des vaccins à un stade précoce contre différentes grippes (grippes saisonnières, grippe aviaire) ; d'autres concernent l'herpès, l'hépatite B. des vaccins thérapeutiques concernant le cancer, la maladie d'Alzheimer, le VIH. Sa recherche est basée sur un nouveau procédé issu de particules microscopiques d'or auxquelles sont fixé des fragments d'ADN et servant à mieux atteindre la cible, alors que les technologies sont restées identiques dans le domaine des vaccins depuis 50 ans (fabrication de vaccins réalisée par la culture d'œufs)

  Actuellement, le marché mondial des vaccins est occupé principalement par 3 compagnies : GSK, Sanofi-aventis et Chiron, Institut Novartis (Suisse).

  - En juin 2006, Pfizer acquiert 4 % du capital de **NicoOx** (France) peut-être le prélude à une acquisition de la société dans l'avenir.

- Il rachète **Rinat Neuroscience**, spécialiste dans les maladies du système nerveux central. Cette société lui apporte de nouvelles protéines thérapeutiques traitant de la douleur aiguë et chronique, ainsi qu'un anticorps monoclonal dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (phase II). Rinat dispose d'autres molécules intéressantes (migraine, obésité, maladie de Parkinson).

- En **2005**, il acquiert plusieurs sociétés de biotechnologies :

  - En septembre, **Vicuron** (USA) pour 1,9 milliard $ en cash. Cette société de biotechnologie est spécialisée dans le développement de nouveaux anti-infectieux.

  - en août, il acquiert **Bioren** (USA), société spécialisée dans l'optimisation des anticorps ;

  - en février, il acquiert **Idun Pharmaceuticals** (US). La société détient plus de 150 brevets concernant des cibles pour des médicaments potentiels ;

  - en janvier, il prend **Angiosyn** (US) pour plus de 527 millions $ plus des royalties sur les ventes futures. La médecine de cette société concerne la dégénérescence maculaire.

- En **2004,**

- il acquiert **Esperion Therapeutics** (US), une société de biotechnologie, spécialisée dans les maladies cardiovasculaires pour 1,3 milliard de dollars.

- il acquiert les 90 % restants **de Meridica Ltd** (UK), spécialisé dans la technologie de délivrance du médicament (un inhaler sous forme de poudre, Xcelovair) pour 125 millions $.

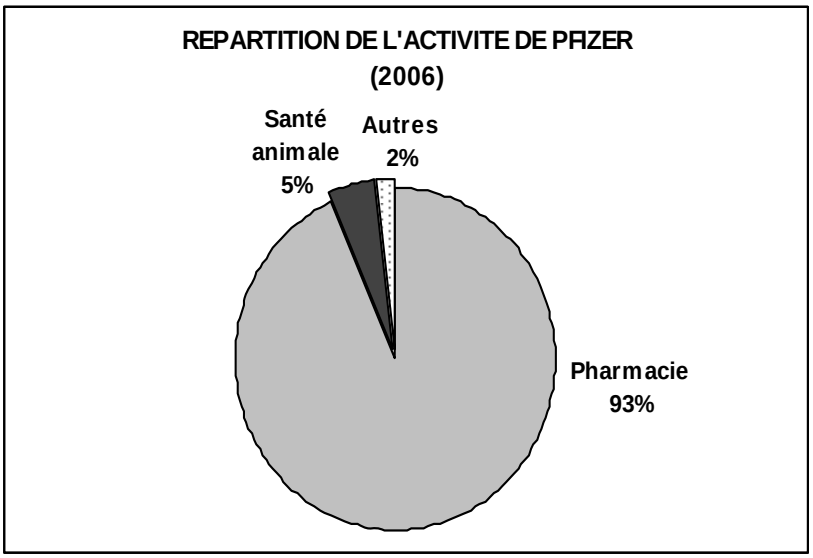
Le groupe ambitionne aujourd'hui de devenir le n°1 de la biotechnologie. Actuellement en 2005, seulement 1.6% du chiffre d'affaires de la pharmacie est représenté par des protéines thérapeutiques. Le ratio de la biotechnologie devrait s'élever à 4% des ventes en 2011[16]. Des acquisitions futures dans le domaine des biotechnologies auront donc lieu .

[16] Datamonitor : Pharmavitae : Pfizer.

En bref …

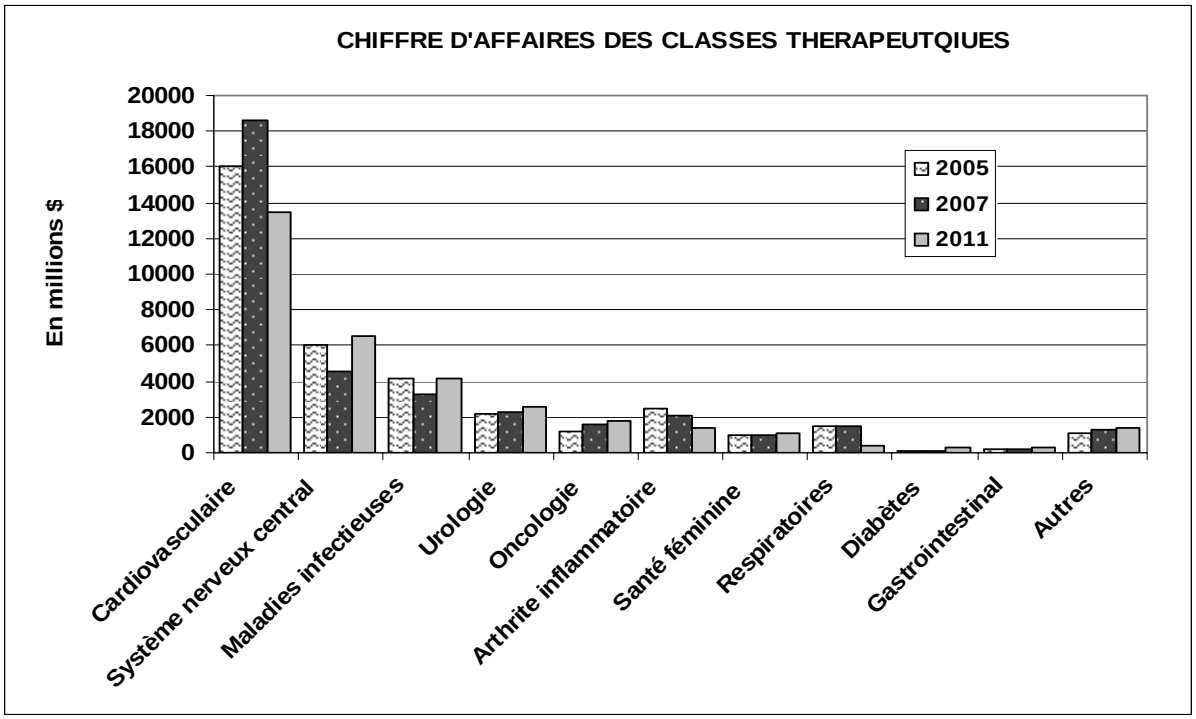
L'ACTIVITE EN QUELQUES CHIFFRES

La santé humaine a représenté 93,2 % de l'activité de Pfizer en 2006, en augmentation de 1,8 % par rapport à 2005.



Source : rapport d'activité.

En juin 2006, Pfizer se sépare de la division Produits de Consommation (principalement des soins pour la santé grand public [consumer health care] et confectionary) pour un montant payable en cash de 16,6 milliards $.



Source : Datamonitor

Pfizer est très présent dans les cardiovasculaires, grâce au Lipitor, un hypocholesterolémiant, qui représente 24 % du chiffre d'affaires total du groupe et au Norvasc, un anti-hypertenseur, le système nerveux central et les maladies infectieuses.

Par contre, par rapport à ses pairs, il s'est moins investi dans l'oncologie et le diabète, marché en pleine croissance. Néanmoins, il a racheté Camptosar à Sanofi-aventis (CA en 2006 : 903 millions de dollars) et le lancement de Sutent (CA 2006 : 219 millions dollars) annonce l'intérêt pour cette aire thérapeutique.

Il est à noter aussi le développement du groupe dans les antirétroviraux avec la mise sur le marché prochainement du premier inhibiteur des récepteurs CCR5, une nouvelle classe thérapeutique.

LES PRINCIPALES MOLECULES.

CA > 1.000 millions $

	2006	2011
- Lipitor (atorvastatin). (Hypolipémiant)	12.886	9.421
- **Norvasc** (amlopidine) (Anti-hypertenseur)	4.866	2.409
- Zoloft (sertraline) (Antidépresseur)	2.110	-
- **Celebrex** (celecoxib) (Anti-inflammatoire non stéroïdien)	2.039	1.074
- **Viagra** (sildenafil) (Urologie)	1.657	1.183
- **Zyrtec, Zyrtec D** (cetirizine) (Anti-histaminique)	1.569	-
- Xalatan / Xalacom (Glaucome, hypertension oculaire)	1.453	
- **Detrol** (Urologie)	1.100	
- **Caduet** (atorvastatin / amlodipine) (Gestion du risque cardio vasculaire)	-	1.018
- Zyvox (linezolid) (Antibiotique)	-	1.169

Source: Pfizer, Datamonitor, MIDAS Sales Data, IMS Health.

Pfizer détenait, en 2005, 5 molécules parmi les 25 premières ventes mondiales.

Parmi les principales molécules vendues par Pfizer, plusieurs proviennent des fusions réalisées avec Warner-Lambert (Lipitor) et Pharmacia (Celebrex, Detrol [urologie]). Zithromax est une licence de Pliva, Zyrtec d'UCB. En 2005, 54 % des ventes proviennent de molécules extérieures, conduisant le groupe à avoir recherché d'autres molécules extérieures ou à « booster » sa recherche.

Dans l'avenir, Pfizer se tourne vers la biotechnologie, tout en restant un groupe chimique.

TYPE DE MOLECULES

	2005	2007	2009	2011	2005/2011
Petites molécules	35 490	34 211	31 421	31 909	- 3 581
Protéines thérapeutiques	595	684	970	1 002	407
Anticorps monoclonaux	0	0	80	344	344
Vaccins	0	0	0	ns	
Total	**36 085**	**34 894**	**32 471**	**33 255**	**- 2 830**

Source : Datamonitor et Pfizer. N.s. : non significatif

PFIZER EN FRANCE

1ère filiale du groupe en Europe, 2ème groupe en France
Première plate-forme de production de Pfizer en Europe.
CA en 2006 : 2,18 milliards € - Exportation : vers plus de 80 pays
Effectifs : 3 600 personnes.

- **Siège social à Paris.**

- **Un site de production pharmaceutique :**

  - **Amboise**

    Site de production
    Investissement de 130 millions € dans la création d'une unité de médicaments inhalés (440 emplois),

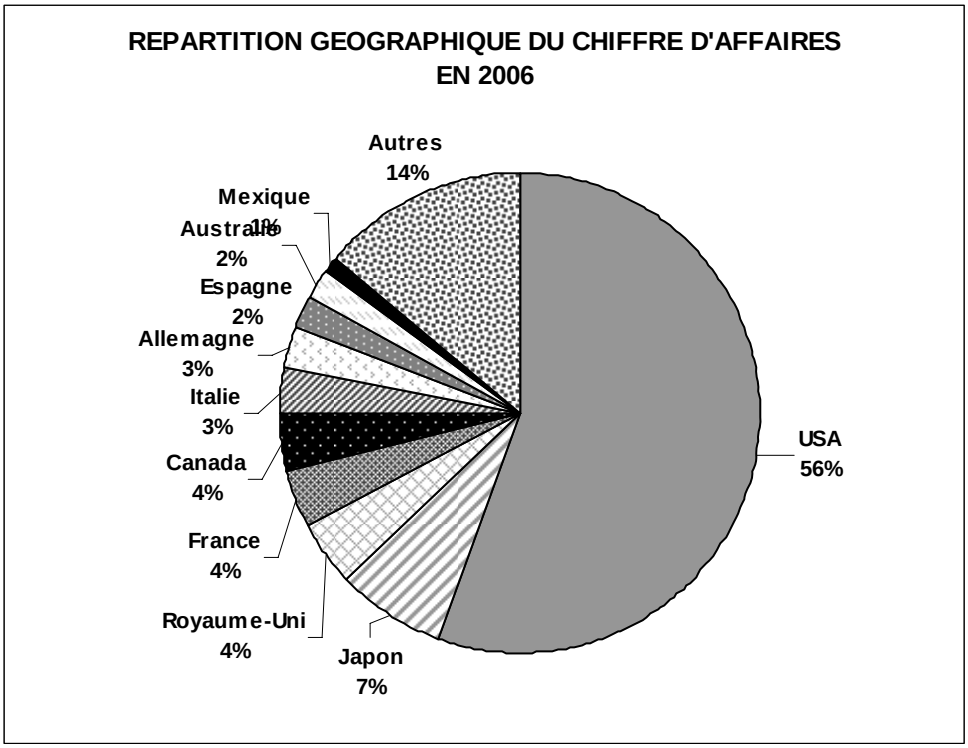
    Fermeture d'une unité d'études toxicologiques (études précliniques de toxicité des médicaments) (110 emplois).

Capsugel[17], filiale de Pfizer :

- **Ploërmel** : production
- **Colmar** : production

[17] Avec plus de dix implantations dans le monde, elle représente une des sociétés les plus importantes de son secteur.

UNE FORTE PRESENCE AUX ETATS-UNIS



Source : IMS Knowledge Link

Pfizer est principalement implanté aux Etats-Unis : 56 % de son chiffre d'affaires y est réalisé. La perte des brevets a contribué à une baisse de 11 % des ventes en Amérique du Nord par rapport à 2006, l'Europe représente 24 % de son activité ; l'Afrique, l'Asie et l'Australasie : 13 %, l'Amérique latine : 3 %.

Certains pays sont en expansion, principalement le Japon : (+ 6 %),

En 2004, Pfizer a installé une filiale à Shanghaï. La Chine représente un enjeu de taille. En juillet 2006, Pfizer était en négociation avec le gouvernement chinois pour développer un plan de cessation de fumer, qui toucherait 350 millions de fumeurs chinois.

CHIFFRES CLES

En millions $.

	2006	2005	2004
Chiffre d'affaires - CA à l'étranger	48.371(1) **44%**	51.298 **48 %**	52.516 **43%**
Fonction production **-** coût - marge (CA-CV) - marge/CA	7.640 40.781 **84.2%**	8.525 42.773 **83,4 %**	7.541 44.975 **85,6 %**
Fonction commerciale et administrative - coût comm. et administratifs - CMA/CA	15.589 **32.2%**	16.997 **33,1 %**	16.903 **32,2 %**
Résultat net - en % du CA	19.337 **40%**	8.085 **15.8%**	11.361 **21,6 %**
R&D - en % du CA	7.599 **15.8%**	7.442 **14.5%**	7.684 **14.6%**
Effectifs	nc	nc	nc

(1) Baisse due à la vente de la division Produits de Consommation.

Source : rapports annuels

En 2007, la croissance du chiffre d'affaires devrait dépasser 1%, à 48.6 milliards $ et spon résultat net augmenter de 2%[18].

Les résultats ont été affectés par une charge de 2.8 milliards $ suite à l'arrêt d'Exubera, un traitement insulinique par inhalation et la baisse des ventes de l'anti cholestérol Lipitor.

[18] Pharmaceutiques.com : 24 janvier 2008

ROCHE

En 2006, le groupe suisse Roche est placé au 8ème rang mondial, avec une part de marché de 3,9 %.

Son activité est centrée sur la pharmacie et le diagnostic, ce dernier occupant presque un quart de son activité. La chimie fine, les vitamines et les OTC ont été cédées en 2003 et 2004.

L'oncologie représente presque 40 % du chiffre d'affaires du groupe (19 % en 2002) et à court terme, de nombreuses molécules dans cette classe thérapeutique devraient être mises sur le marché. Il est devenu le leader incontesté dans cette classe thérapeutique par le nombre de molécules soignant le cancer.

Roche s'est tourné résolument vers les biotechnologies en prenant une participation majoritaire de 55.7% dans le capital de la société américain de biotechnologie Genentech. Il a également pris une participation à hauteur de 50,1 % dans la société japonaise Chugai. Ces deux entités participent à la forte croissance du groupe helvétique. La stratégie de Roche est de réaliser des acquisitions ciblées. De plus, Roche a eu une politique d'accords lui permettant de doper son pipeline, qui devrait lui permettre de soutenir une forte croissance dans les années à venir.

Roche défend son indépendance et s'oppose à toute fusion avec son homologue suisse Novartis qui détient 33,3 % de son capital.

RECHERCHE

Budget R&D en 2006 : 6.589 millions de francs suisses,
Nombre de collaborateurs : n.c.

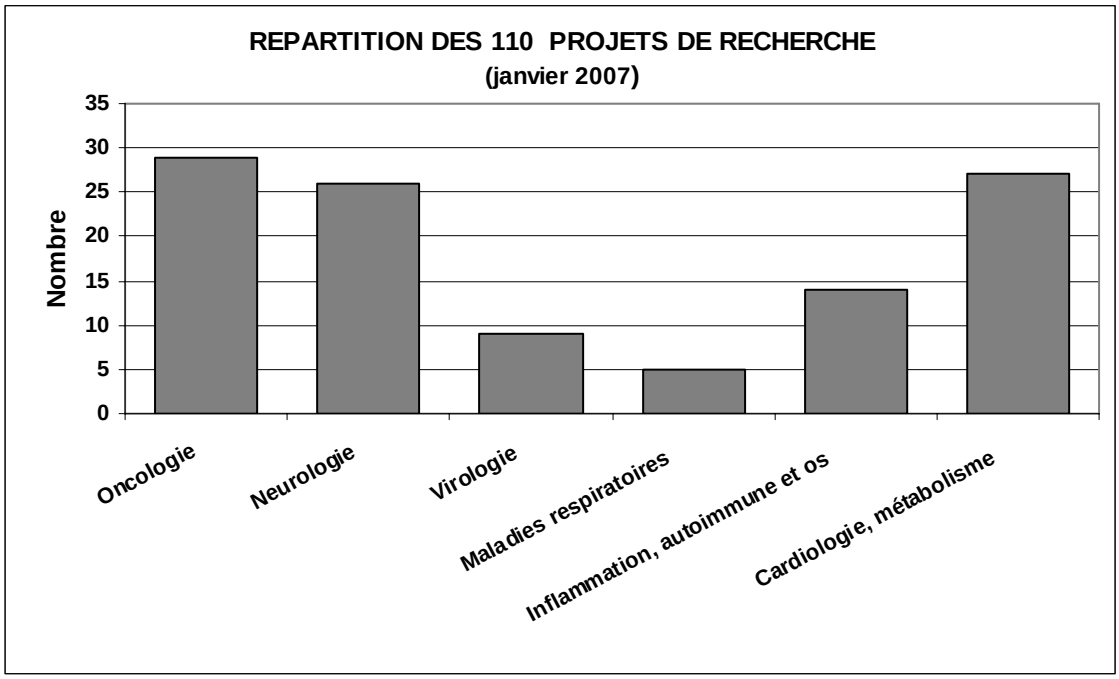
En 2006, Roche a dépensé 6.589 millions de francs suisses pour sa R&D, un budget en augmentation de 15,5 % par rapport à 2005, et qui représente 15,7 % de son chiffre d'affaires.

Roche concentre ses efforts de recherche pharmaceutique sur 5 domaines thérapeutiques majeurs (avant le groupe en avait sélectionné 7, dont les maladies respiratoires, les maladies génito-urinaires) :

- le cancer,
- les maladies virales,
- l'inflammation,
- le métabolisme
- et le système nerveux central.

La stratégie du groupe consiste à se situer dans des secteurs à forte valeur ajoutée, en découvrant des traitements très différenciés par rapport aux molécules existantes. Il va investir 266.3 millions € pour renforcer ses activités de R&D et de production en biotechnologies, dont plus de la moitié sera affectée à la R&D sur son site de Penzberg.

Le portefeuille de Roche compte aujourd'hui 110 projets (stade préclinique).



Source : rapport annuel

Roche a privilégié trois axes parmi ces 110 projets : **l'oncologie, la cardiologie**, et **le système nerveux central** (dépression, anxiété, Alzheimer, schizophrénie).

Parmi les 103 molécules en développement, 43 % concernaient l'oncologie, dont plus de la moitié en phase III représentaient de nouvelles entités moléculaires et 53 % des extensions d'indication de molécules déjà existantes. C'est dire l'importance de l'oncologie dans le chiffre futur du groupe.

Dans le pipeline se trouvent quelques molécules prometteuses, dont CERA contre le cancer et l'anémie et de nouvelles indications concernant MabThera, qui actuellement soigne une forme particulière de cancer, mais pourrait être également prescrit contre l'arthrite rhumatoïde. Rituxan RA et ACTEMRA, deux anti-inflammatoires et Lucentis (ophtalmologie), le R1658, un dislipidémique originaire de la société japonaise Japan Tobacco, serait également prometteur dans le domaine de la cardiologie.

Roche s'est tourné résolument vers les biotechnologies sans abandonner la chimie. Sa recherche se partage entre les petites molécules (chimie) et les anticorps monoclonaux et les protéines thérapeutiques (biotechnologie). Le groupe suisse a parié, dès le début des années 80, sur les biotechnologies, puisque 70 % de son chiffre d'affaires pharmaceutique proviennent de la biotechnologie. Genentech, filiale américaine de Roche, est spécialisé dans les produits biopharmaceutiques et notamment les anticorps monoclonaux humains dans trois grands domaines : l'oncologie, l'immunologie et les maladies cardiovasculaires.

Le tableau ci-dessous résume le chiffre d'affaires prévisionnel de Roche selon le type de molécule mis sur le marché. (Les petites molécules sont produites à partir de la chimie, les anticorps monoclonaux et les protéines thérapeutiques proviennent de la biotechnologie).

TYPES DE MOLECULES
(m$)

	2005	**%**	**2011**	**%**
- Anticorps monoclonaux	4 681	34.4%	12 897	47.9%
- Petites molécules	5 950	43.7%	8 013	29.7%
- **Protéines thérapeutiques**	2 973	21.9%	6 039	22.4%
- **Vaccins**	0		0	
Total	13 603	100%	26 949	100%

Source : Datamonitor, MIDAS, IMS.

La croissance se fera principalement par la biotechnologie, sans oublier la chimie (petite molécule)

Pour renforcer le rôle de la biopharmacie, Roche a créé une entité « Therapeutic Protein Initiative » (TPI) situé à Penzberg (Allemagne) pour renforcer son expertise dans ce domaine. Dans ce cadre, le groupe considère son programme sur les bio-marqueurs comme étant capital, ce qui permet d'ailleurs de lier l'expertise des diagnostics et celle pharmaceutique.

Au total, les experts estiment que le pipeline de Roche permettrait une des meilleures croissances dans l'industrie pharmaceutique.

L'avenir de Roche n'est pas de devenir – ou de faire partie – d'un méga groupe, qui ne conduirait pas, selon lui, à un meilleur résultat pour sa R&D. Il a pris le contrôle de Genentech et Chugai, sans en acquérir la totalité, laissant aux équipes de recherche leur indépendance, mais se réservant une option pour leur commercialisation hors des Etats-Unis pour Genentech et hors du Japon pour Chugai. Les coûts de recherche leur sont remboursés selon l'état d'avancement de la molécule choisie par Roche (phase I, phase II, phase III).

L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

Début 2007, une nouvelle organisation de la R&D a été mise en place. Elle sera dorénavant organisée par aires biologiques ou Disease Biology Aerea (DBA). Elles sont chargées dans leur domaine thérapeutique de l'ensemble de l'activité **(recherche, recherche clinique et développement précoce, développement clinique et marketing stratégique).**

Au nombre de cinq, ces DBA sont répartis sur trois sites en Suisse et aux Etats-Unis. Les domaines du métabolisme et du système nerveux central sont regroupés à Bâle, les maladies inflammatoires et la virologie sont traitées en Californie à Palo Alto, tandis que l'oncologie sera gérée à Nutley dans le New Jersey.

Ce nouveau modèle devrait faciliter un processus décisionnel plus rapide et plus simple, grâce au regroupement des savoir-faire dans une aire thérapeutique. Car chaque DBA comporte des représentants de la recherche, du développement clinique précoce (correspondant aux phases I et IIa jusqu'aux études de preuve du concept), du développement clinique (correspondant aux phases IIb et III) et du marketing stratégique**. La nouveauté de cette organisation est que chaque DBA est autonome. Elles agissent comme des start up**.

Auparavant il existait un comité par fonction et un comité global pour évaluer les programmes. Dorénavant, il y aura qu'un seul comité (Strategic Portofolio Committee) qui revoit le programme de chaque DBA.

Chaque DBA est pilotée par des équipes (DBALT, Disease Biology Aerea ship team) réparties sur les trois sites en Suisse et aux Etats-Unis. Le DBLT concernant le cancer est basé à Nutley (New Jersey), celui de la virologie et des anti-inflammatoires à Paléologue (Californie) et ceux du métabolisme et du système nerveux central à Bâles, en Suisse. La recherche est ainsi concentrée aux Etats-Unis et en Suisse.

Les autres sites de recherche dans le monde continueraient à jouer un rôle important, notamment Penzberg en Allemagne (3 750 salariés) dans les protéines thérapeutiques. La société devrait d'ailleurs investir 280 millions de francs suisses sur le site de penzberg. Un autre centre existe à Tokyo.

Quant aux essais cliniques, ils sont réalisés dans différents centres à travers le monde : l'Amérique du Nord, l'Amérique centrale, l'Europe occidentale, l'Europe centrale et de l'Est (Pologne, Hongrie), l'Asie (la Chine), l'Australie / Nouvelle-Zélande, l'Afrique du sud. L'Inde est à l'étude.

En France, est implanté à Strasbourg l'Institut de Pharmacologie Clinique de Roche (IPCR), une structure privée au sein d'un établissement hospitalier universitaire. Il réalise un quart des études pharmaco-cliniques de Roche.

Une constante chez Roche est que les molécules sont expérimentées au sein du groupe.

En Chine, le groupe, déjà présent depuis une dizaine d'années, a élaboré une stratégie pour renforcer sa présence dans l'empire du milieu (Shanghai). Fin 2005, Roche ouvre un nouveau centre de R&D à Shanghai dans le parc *hi-tech* de Zhang Jiang, avec 40 personnes. Il devrait être opérationnel en 2007. Ce centre fera de la recherche clinique.

LES ACQUISITIONS

La stratégie de Roche est de réaliser des acquisitions ciblées, de petites ou moyennes envergures, loin des grandes fusions/acquisitions.

Plusieurs ont permis de renforcer sa R&D notamment, les principales ont été :

- **Genentech** (US), acquis en 1990, et dont il détient actuellement 55.7 % des parts, est leader dans l'ingénierie génétique. Il contribue particulièrement dans la découverte de molécules anticancéreuses (exemple : MabThera Herceptin, Avastin).

- **Corange** (Allemagne) en 1998. Il lui permet de se renforcer dans les diagnostics.

- **Chugai Pharmaceutical** (Japon) en 2002 est la fusion entre Nippon Roche et Chugai, dont Roche détient 50,1 % du capital. La société coopère dans le développement de médicaments pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

D'autres ont été réalisées :

- en 1995, l'acquisition de **Synthex** à Palo Alto (Etats-Unis) spécialisé dans la transplantation.

- **GlycArt Biotechnology** (juillet 2005), son homologue dans la transplantation permet à Roche de renforcer son expertise dans les anticorps thérapeutiques, cette société a mis au point une technologie améliorant l'activité d'anticorps monoclonaux utilisés en oncologie.

En 2007, Roche a entrepris plusieurs acquisitions ciblées :

- **454 Life Science**, entreprise spécialisée dans les systèmes de séquençage de l'ADN à haut débit,

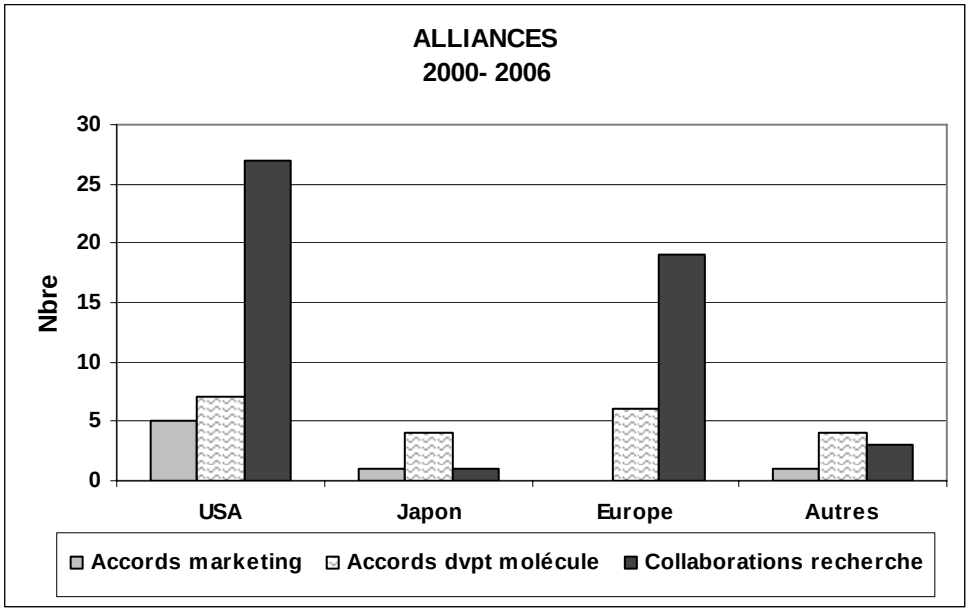
- **BioVeris** lui permettra de se renforcer sur le marché de l'immunochimie en l'étendant à la R&D de médicaments et aux études cliniques.

- **Therapeutic Human Polyclonals** sera intégré à la recherche de Roche. Cette société acquise crée des anticorps monoclonaux ou polyclonaux.

- **NimbleGen Systems** (juin 2007) spécialisée dans les puces à ADN de haute densité. Celles-ci sont utilisées dans la recherche pharmaceutique pour comprendre les causes génétiques des maladies et l'identification des cibles médicamenteuses potentielles.

- **Ventana Medical Systems** (US), spécialiste des diagnostics du cancer (3.4 milliards $). Roche conservera ainsi sa place e leader mondial des diagnostics.

LES ALLIANCES



Source : Prospective/IMS

Le partenariat est un élément clé concernant la stratégie du groupe. Pharma Partnering, the Business Development and Licensing Department dans laquelle travaillent une soixantaine de personnes, analyse plus de 1.500 opportunités d'accords chaque année pour permettre de renforcer la R&D interne du groupe. En 2006, 40 nouveaux accords ont été signés.

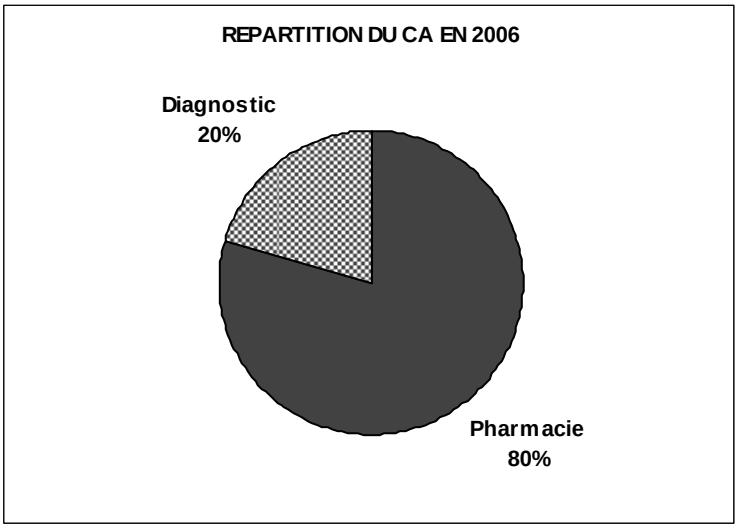
86 % des accords connus signés entre 2000 et 2006 l'ont été avec une entreprise américaine. La majorité d'entre eux concerne des accords de recherche en amont, permettant d'améliorer la productivité de sa recherche, plus de 62 % d'entre eux sont originaires de sociétés américaines. Dans le domaine de la recherche, les pays européens les mieux représentés sont le Royaume-Uni (7 accords) et l'Allemagne (5 accords).

Roche a aussi conclu des accords de licence pour développer et commercialiser des molécules. Un exemple récent est l'accord avec Ipsen. Il a annoncé récemment qu'il a exercé son option sur la molécule de ce laboratoire (BIM 51077) destinée au traitement du diabète de type 2, suite à l'accord signé en octobre 2003. Les droits sont accordés à Roche dans le monde entier à l'exception du Japon où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais d'Ipsen) et en France où Ipsen peut choisir d'exercer des droits de co-marketing. Dans ce cadre d'accord, la maîtrise d'œuvre est assurée par Roche, qui prend en charge le développement de la molécule.

Toutefois, Roche est peu dépendante de licences externes de molécules (18 % de son pipe-line, d'après le rapport d'activité) par rapport à ses pairs.

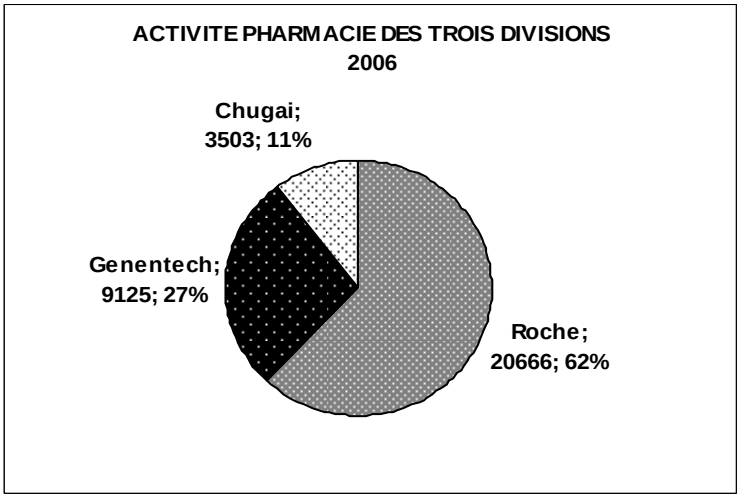
En bref…

L'ACTIVITE EN QUELQUES CHIFFRES



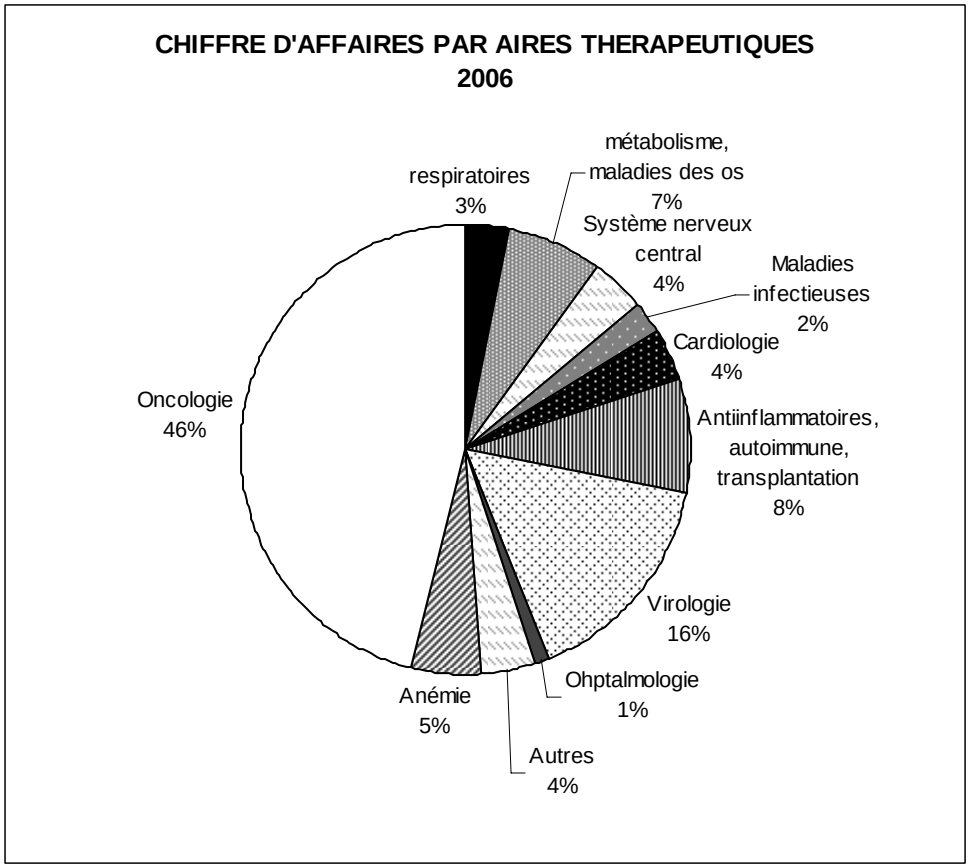
Source : rapport annuel

L'activité du groupe se partage entre la pharmacie et les diagnostics, la part principale étant la pharmacie (33924 millions de francs suisses en 2006, soit 77% de son activité), ces derniers représentant 20% environ de l'activité. Le chiffre d'affaires de la pharmacie est réalisé principalement par Roche (62 %), par Genentech (27 %) et Chugai (11%).



Source : rapport annuel

En 2006, la principale classe thérapeutique est l'oncologie, qui représente 46 % du chiffre d'affaires de la pharmacie. Il est à noter que Roche s'introduit sur le marché des anti-inflammatoires (rituximab et Actemra) : deux classes à croissance potentielle forte.



Source : rapport annuel.

PRINCIPALES MOLECULES
(FR suisses)

Molécules	Indications	C.A. 2006
MabThera/Rituxan	Lymphome des non-Hodkin	4.839
Herceptin	Cancer du sein métastasé	3.927
Avastin	Cancer métastasé : colon, sein, poumon, rein, ovaires.	2.962
Tamiflu	Traitement et prévention de la grippe de type A et B.	2.627
NeoRecormon, Epogin	Anémie	2.627
CellCept	Transplantation	1.842
Xeloda	Cancers pulmonaire et co-lorectal	971
Tarceva	Cancer	813
Xolari	Asthme	537
Xenical	Obésité	693

Source : rapport annuel.

Parmi les molécules, Roche détient le Tamiflu prescrit contre la grippe, mais qui est également efficace contre la grippe aviaire. Son chiffre d'affaires a été de 590 millions $ en 2005, et pourrait croître rapidement en cas de pandémie.

ROCHE EN FRANCE

CA en 2006 : 1 486 millions €
Exportation : 34 millions €
Effectifs En 2006 : 2189 personnes.

Pharmacie : CA en 2006 : 1 110.7 millions €
Effectifs : 1295

- **Siège à Neuilly-sur-Seine.**

- **Production**

- Fontenay-sous-Bois : 500 personnes environ.

Ce site de production pharmaceutique a été transformé en une filiale autonome, Cenexi, qui fabrique pour Roche et a également une activité de façonnage pharmaceutique. Depuis le 1er janvier 2004, elle a ouvert ses capacités de production à d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Ce centre de fabrication est le premier en Europe pour les médicaments en ampoules et les injectables.

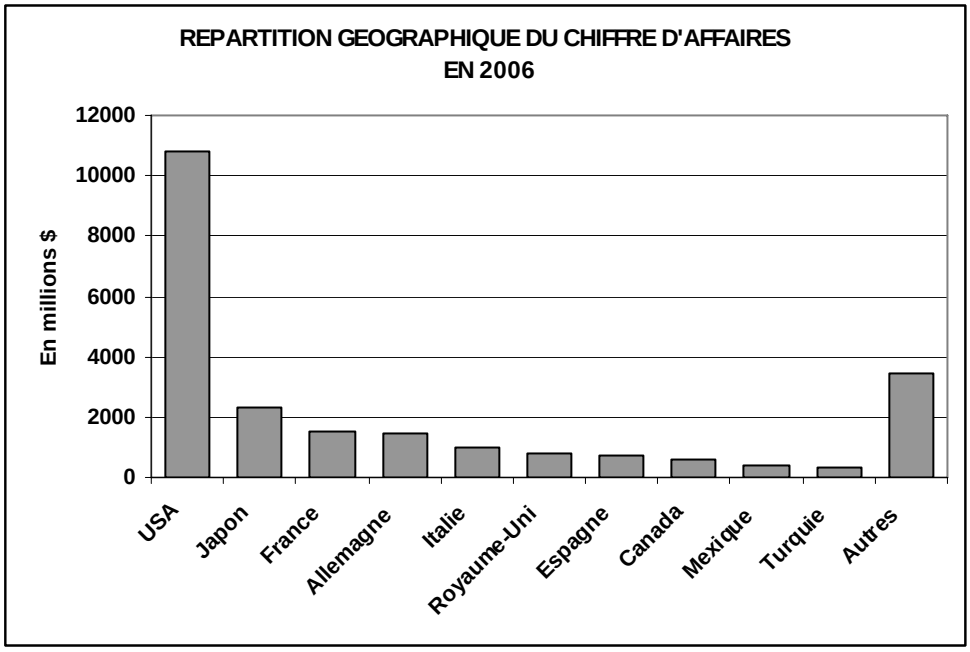
- **Recherche**

- Strasbourg : Institut de pharmacologie clinique : 100 personnes.

Centre de recherche clinique (phase I principalement et II a).

La recherche concerne les études pivot qui servent à l'enregistrement des essais cliniques effectués en Europe et aux Etats-Unis.

LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE EN 2006



Source : IMS

Les Etats-Unis représentent le premier marché de Roche avec 42 % de son chiffre d'affaires.

Le second marché est le japon (2 296 millions $), bien qu'il ait connu une diminution de 10%. Roche est maintenant placée en 4ème position sur ce marché.

Ses principaux marchés européens sont la France (1 533 millions $), l'Allemagne (1 477 millions $) et l'Italie (1022 millions $).

Le groupe souhaite doubler ses ventes en Chine dans les cinq prochaines années (CA en 200 : 174 millions $). Actuellement, le groupe a une joint venture Shanghai Roche Pharmaceutical avec Shanghai Sanve. En 2005, une nouvelle usine a été inaugurée dont l'objectif est d'alimenter le marché chinois.

CHIFFRES CLES

En millions Fr Suisses

	2006	2005	2004
Chiffres d'affaires	**42041**	**35511**	**31273**
-% à l'étranger	98,90%	98,60%	98,60%
Fonction production			
- coût des ventes	10676	9304	7182
- marge (CA-CV)	31365	26207	24091
- marge/CA	**74,6%**	**73,8%**	**77,0%**
Fonction comm. et adm.			
- coût comm. et adm.	10856	9625	10408
- CMA/CA	**25,8%**	**27,1%**	**33,3%**
R&D	6589	5705	5093
- en % du CA	**15,7%**	**16,1%**	**16,3%**
Bénéfice net	9171	6730	7063
- en % du CA	**21,8%**	**19,0%**	**22,6%**
Effectifs	74372	68218	64703

Source : rapport annuel

En 2007, son chiffre d'affaires devrait augmenter de 17.6%[1]

[1] SG Equity Research – 11 janvier 2008

SERVIER

Avec un chiffre d'affaires de 3.3 milliards d'euros en 2006, Servier se place au 27ème rang mondial, d'après les données IMS.

La particularité de ce groupe est d'être restée un laboratoire indépendant, non côté en bourse.

Très tôt, il a su s'internationaliser (Europe de l'Est, Chine) lui permettant ainsi de faire face aux restrictions des politiques de santé, en Europe, et de se positionner dans des pays émergents en pleine sa expansion. Il établit des nouvelles unités de recherche – comme de fabrication – dans ces nouveaux marchés en pleine expansion.

Servier indique un budget important à la R&D : près de 25 % de son chiffre d'affaires (moyenne de ces dix dernières années).

L'originalité du groupe par rapport à ses pairs est de ne commercialiser que des molécules issues de sa propre recherche. Il passe surtout des accords sur des technologies de recherche, notamment avec des start-up françaises.

Si le groupe avait dans les années passées, un portefeuille de molécules jugées matures, sa recherche a su donner un renouveau lui permettant une croissance de + 11 % en 2006. Néanmoins, des retraits ou des suspensions de molécules dans le pipeline pourraient être un tournant dans sa stratégie en l'incitant à signer des accords de licence (in-licensing), comme celui signé avec Alantos dans le domaine du diabète.

LA RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Budget R&D en 2006 : près de 800 millions €
Nombre de collaborateurs en R&D : 2.600 personnes (soit 13 % de l'effectif)

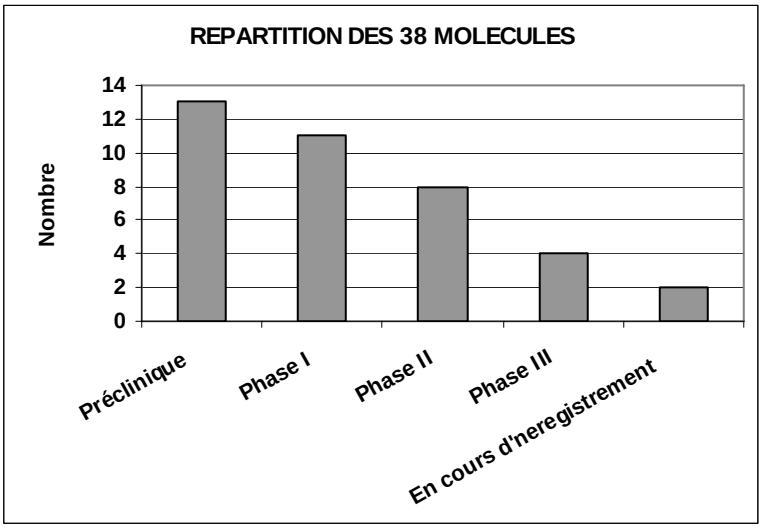
Servier indique consacrer près de 25 % de son chiffre d'affaires (moyenne de ces dernières années) à la R&D, soit un ratio important par rapport à ses concurrents (14,2 % d'après Datamonitor).

Ses axes de recherche sont les suivants :

- Système nerveux central et psychiatrie (maladies neurodégénératives, anxiété, psychoses, dépressions)
- Cancérologie
- Pathologies cardiovasculaires (hypertension, pathologie cardiaque, ischémies, thrombose)
- Maladies métaboliques (diabète)
- Rhumatologie

Servier cherche à se renforcer dans des classes thérapeutiques où il est pour l'instant peu implanté : le système nerveux central, le cancer et la rhumatologie.

En 2006, 78 nouveaux projets de recherche couvrant ces axes thérapeutqiues sont répartis ainsi :
- 32 projets de recherche,
- 38 projets de molécules en développement,
- et 8 projets sur des médicaments enregistrés qui font l'objet d'étude de nouvelles propriétés et/ou de nouvelles indications thérapeutiques.



Source : Servier

Parmi les derniers lancements ou les molécules sur le point d'arriver sur le marché, certaines nouvelles molécules ou nouvelles indications de molécules existantes devraient devenir des moteurs de croissance :

- Servier a étudié pour sa principale molécule **Coversyl** contre l'hypertension (880 millions $) de nouvelles extensions d'indication : l'infarctus du myocarde et l'arrêt cardiaque. Il a reçu son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis où il est commercialisé sous le nom Aceon. Servier a donné la licence à Solvay pour sa commercialisation aux Etats-Unis. La molécule doit également être lancée en Europe.

- **Bipreterax**, traitement de l'hypertension,

- **Protelos** contre l'ostéoporose,

- **Procoralan**, un médicament des maladies coronariennes (ischémie myocardique et angine), lancé en 2006 sur de nombreux marchés.

- **Valdoxan** (agomélatine), un anti-dépresseur, pour lequel un dossier d'autorisation de mise sur le marché vient d'être déposé à l'EMEA. Servier a déjà signé un accord de licence avec Novartis pour sa commercialisation aux Etats-Unis et sur d'autres marchés, le groupe Servier se réservant l'Europe et le reste du monde.

L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

L'Institut de Recherche Servier et les **Centres Internationaux de Recherche et de développement Thérapeutique** (CIRT) ont en charge la R&D du groupe

- **La recherche**

Le groupe dispose de 5 centres de recherche.

- Trois centres en France.

L'essentiel des moyens de recherche de découverte en chimie et pharmacologie est implanté en Ile-de-France dans des centres de recherche situés à :

- **Suresnes** (>300 chercheurs), spécialisé dans les maladies cardiovasculaires et les maladies du métabolisme,

- **Croissy-sur-Seine (185 personnes)**, spécialisé dans la pathologie cérébrale, la neuro--psychopharmacologie et la cancérologie. Ce site devrait bénéficier d'un prochain investissement de 40 millions d'euros sur quatre ans pour doubler la taille de ce centre de recherche. Les biotechnologies y feront leur entrée, tout comme l'imagerie médicale, la biologie structurale et la modélisation. **Le groupe souligne ainsi son intérêt pour les biotechs, qui devrait se faire par le recrutement de nouveaux chercheurs et de nouveaux partenariats.**

- Un 3ème centre de recherche se situe à **Orléans (**plus de 300 cadres), en amont de la recherche, il est axé sur la biopharmacie, la toxicité. Il regroupe notamment les activités de physico-chimie et galénique de Beau-Cèdre et de pharmacocinétique de Bel-Air.

- **Un centre à Londres**.

Un centre de recherche est également implanté à **Londres à Wexham**, et qui travaille en étroite collaboration avec le laboratoire de Bel-Air à Orléans, dans le domaine de la pharmacocinétique et de l'étude du métabolisme et de la biopharmacie. Ce site inauguré en 2005 est déjà en cours d'extension. Il est prévu un troisième bâtiment sur le site de Rowley où il y aura notamment un petit laboratoire de recherche d'une dizaine de personnes.

- Un centre en Hongrie.

Servier a inauguré en février 2008 un centre de recherche thérapeutique marquant sa volonté de renforcer son savoir-faire dans son métier d'origine, qui est la chimie des petites molécules. Ce nouveau centre travaillera en étroite collaboration avec les sites français de Suresnes et de Croissy dans le domaine du diabète et de la cancérologie. Un investissement de 12 millions € sera réalisé.

Servier envisage d'ouvrir un centre de recherche **en Chine** pour bénéficier des ressources de la médecine traditionnelle chinoise[2].

[2] Pharmaceutiques .com : 6 février 2008

- **Le développement**

Les Centres internationaux de Recherche Thérapeutique (CIRT) sont au nombre de 16. Ils se consacrent à la recherche clinique des différentes phases de création et de développement du médicament.

Ils sont implantés à Paris, Pékin, Bruxelles, Budapest, Buenos-Aires, Londres, Madrid, Melbourne, Montréal, Moscou, Munich, Prague, Rio de Janeiro, Rome, Tokyo, Varsovie.

Il faut noter que Servier a été un des pionniers pour s'implanter en Europe de l'Est et en Chine[3]. Le 20 octobre 2001, le groupe crée une filiale Servier à 100 % à Pékin (Servier Beijing Pharmaceutical Research & Development Company Limited) qui participe à l'ensemble des activités de recherche et est activement impliquée dans les nouvelles thérapeutiques dérivées de la pharmacie chinoise (nouveau modulateur de la fréquence cardiaque, un anti-diabétique, anti-cancéreux, et dans le domaine de la neurodégénérescence au niveau cérébrale). En 2002, il établit un nouveau CIRT à Pékin.

La Chine est aussi un partenaire dans les études cliniques internationales.

Trois autres centres internationaux de recherche thérapeutique devraient voir le jour : à Stockholm, à Séoul et à Singapour.

Une réflexion est également menée sur l'Inde pour mener des essais cliniques.

LES ACQUISITIONS

Pour l'instant, Servier ne réalise des acquisitions que pour s'implanter commercialement dans un pays (ex : 2004 : il acquiert 87,5 % d'une société pharmaceutique russe, Serdix ; en 1997, Servier prend la majorité du capital d'Hungaro pharma, une société polonaise ; en 1995 : il acquiert 51 % d'Egis (Hongrie).

Les investigations complémentaires pour sa recherche ne se font que par le biais de partenariats et non par des acquisitions.

[3] Servier est présent en Chine depuis 1979 et y a conclu des accords dans le domaine de la recherche depuis 1996.

LES PARTENARIATS EN R&D
(2000 – 2006)

La majorité des accords rendus public concernent des bases ou des technologies relatives à la recherche : exemple, en 2006, accord avec Tripos pour identifier des médicaments-candidats par le biais de la chimie et l'informatique, en 2005, avec Shanghai Institute of Materia Medica relatif au criblage de la pharmacopée chinoise, accord avec Ingennuity pour l'utilisation d'une plate-forme génomique…

Parmi ces accords, certains concernent la recherche, le développement et la commercialisation des molécules issues de la recherche de Servier : exemple, en 2004, Servier signe un accord avec Genfit concernant l'obésité, les maladies du métabolisme et du système nerveux central. Servier a négocié des droits exclusifs de développement et de commercialisation de molécules basées sur des cibles de Genfit.

Il est à noter qu'un peu plus de la moitié des accords de recherche rendus publics se font avec des sociétés françaises : Aureus, Diatos, Genfit, Hybrigenics… L'explication peut être l'effet cluster. Une autre part importante concerne les Etats-Unis (exemple : accord stratégique avec Alantos sur le diabète). Parmi les pays émergents, Servier a signé quelques accords avec la Chine (avec Beijing IMM dans le domaine du diabète, avec Quinddao Ocean University concernant le système nerveux central, deux accords à Shanghai : Shnaghai IMM (système nerveux central et chimie médicinale) et Shanghai National Center for Drug Screening (diabète, obésité, système nerveux central), et avec l'université de Hong-Kong sur la génomique et le système nerveux central. La collaboration avec la Chine en R&D a existé dés 1996 dans les domaines du diabète, du système nerveux central et des pathologies cardiovasculaires.

ALLIANCES STRATEGIQUES EN RECHERCHE

Flamel	Drug Delivery	2002
Aureus Pharma	Bio-Informatics	2002
Genfit	Obesity	2004
Diatos	Cell penetrating peptides (cancer)	2005
MAT	Monoclonal Antibodies (cancer)	2005
Xceleron	Microdosing (drug development)	2005
Crystax	X-Ray cristallography (oncology)	2005
Plexxikon	Renin Inhibitors (cardiovascular)	2006
Alantos	ALS-0426 (DPP-IV Inhibitor, diabetes)	2006

ALLIANCES AVEC DES CENTRES PUBLICS DE RECHERCHE

CNRS	Extension of research partnership (> 100 contrats, cancer, diabetes, cardiovasculaires)	2003
INSERM	Global research partnership	2003
Caen University	Medicinal Chemistry	2003
Montpellier University	Peptides *(joint laboratory)*	2003
Shanghai IMM	Drug discovery / Natural Products	2005
IVS	Oncology / Angiogenesis *(peptide)*	2005
Nat Center Human Proteo-mics *(Ireland)*	Cardiovascular	2005
OCDEM (Oxford)	Diabetes	2005
Institut Curie	Oncology	2005

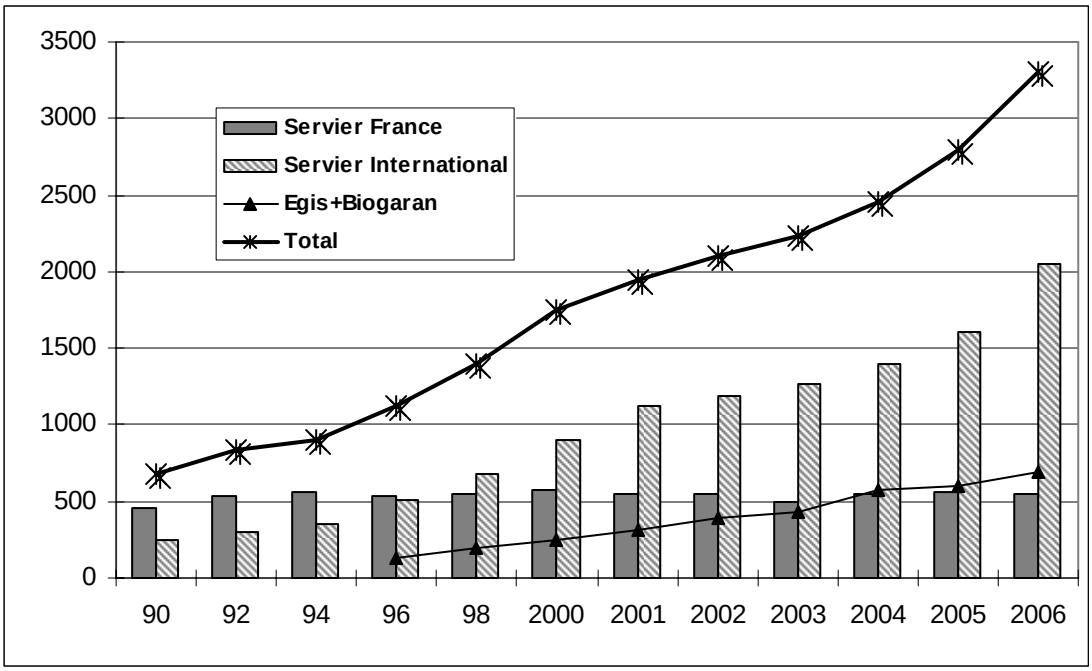
Source : Servier

Son métier d'origine est la chimie des petites molécules. L'ouverture sur les biotech se fera sous la forme de partenariats.

EN BREF…

L'ACTIVITE EN QUELQUES CHIFFRES

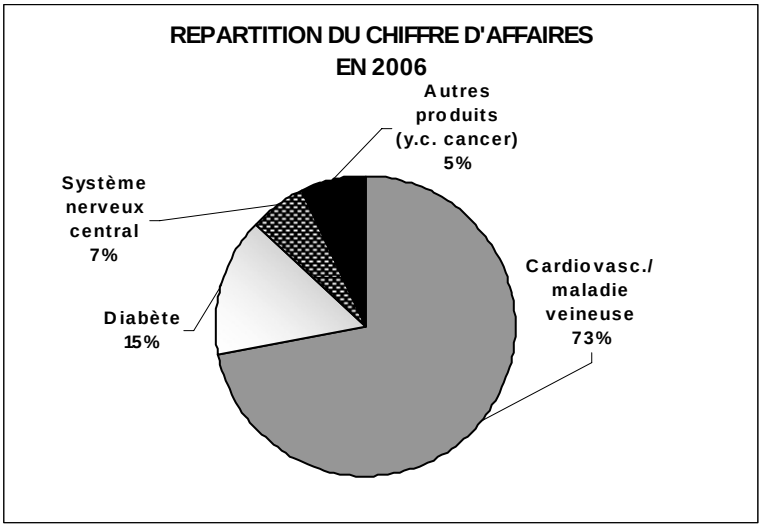
Le groupe Servier se compose de Servier, de Biogaran (médicaments génériques, d'Egis (société pharmaceutique hongroise), et d'Anpharm (société pharmaceutique polonaise)



Source : Servier

Le chiffre d'affaires du groupe s'est établi à 3.3 milliards d'euros en 2006, soit une progression de 18 % par rapport à 2005, croissance largement supérieure à la moyenne due à son activité à l'international.

Servier est principalement présent dans les maladies cardiovasculaires (72 % du chiffre d'affaires), mais aussi dans le diabète, le système nerveux central, l'ostéoporose, et l'oncologie.



Source : Servier

Le groupe reste actuellement dépendant du succès de ses cinq premières molécules.

PRINCIPALES MOLECULES

(CA > 100 millions d'€)

	2006 (En millions €)	% du CA global
- Coversyl (Hypertension/ Insuffisance cardiaque)	1 023	31 %
- Diamicron (Diabète de type II)	462	14 %
- **Daflon 500** (Insuffisance ve ineuse)	396	12 %
- **Vastarel MR** (Anti-ischémique)	396	12 %
- Natrilix SR/Fludex (Diurétique)	297	9 %
- **Preterax** (Hypertension)	198	6 %
	Total	84 %

Source : Servier

SERVIER EN FRANCE

CA en 2006 : N.C.
CA à l'exportation : N.C.
Nombre de salariés : 4 630 personnes, dont 1170 en R&D

- **Siège sociale : Neuilly sur Seine**

- **Les sites industriels :**

  - **Bolbec** : Production de chimie fine

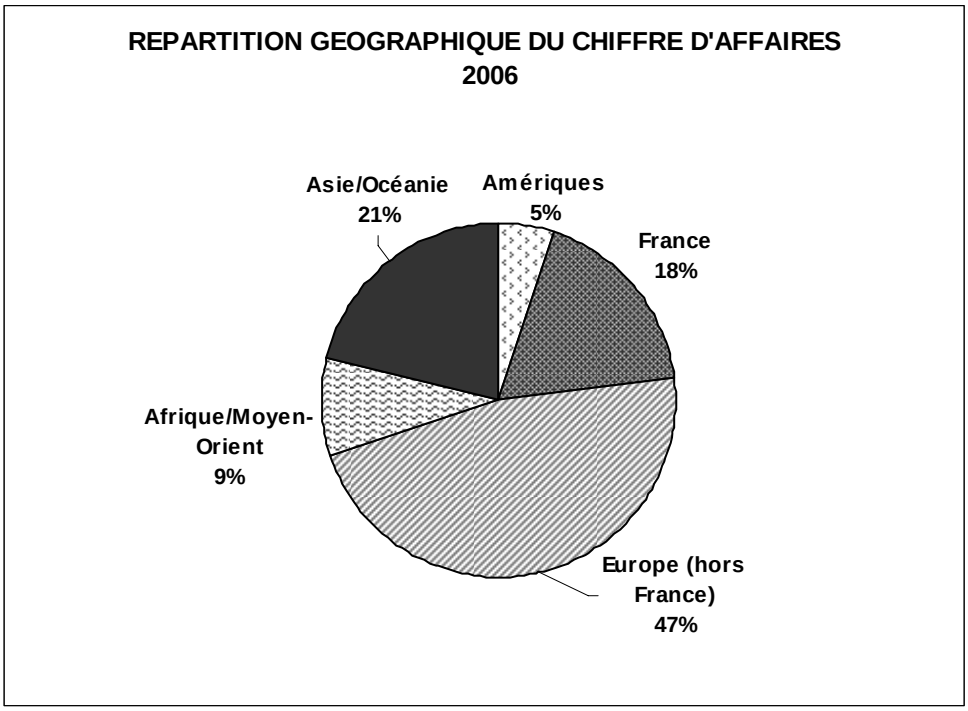
  - **Orléand – Gidy** : Production pharmaceutique
    Développement clinique

- **Les sites de recherche : voir ci - dessus**

PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

Servier a commencé un programme d'internationalisation dès les années 70.

82 % de sa production est vendue hors de l'hexagone, dans 140 pays.



Source : Servier

L'année 2006 a confirmé la croissance du groupe en Europe de l'Est.

- La Russie est devenue la plus importante implantation de Servier (CA : 191 millions €, avec une croissance de 66%). Servier y est le 1er groupe pharmaceutique du marché de prescription. Servier vient d'ailleurs de construire un site de production à Sophyno, près de Moscou.

Il est présent **en Roumanie**, en **Hongrie** où le groupe a acquis 51% d'Egis, une société de génériques en 1995. En 2004, Egis investit dans une unité de production à Kormend . En **Pologne,** où il a réalisé en 2006 un chiffre d'affaires de 132 millions €, il y a acquis la majorité du capital d'Anpharm en 1997. Il est très présent en Europe : si, jusqu'en 2005, l'Italie demeure la plus importante implantation (CA : 141,8 millions d'€ en 2005), Servier confirme sa progression dans les pays de l'Est de l'Europe, où il réalise 50% environ de son chiffre d'affaires.

Dans le reste de l'Europe, l**'Italie** est la seconde implantation à l'international avec 156 millions €, il est aussi principalement présent en **Grande Bretagne** , au **Portugal, en Espagne**.

Hors Europe, la Turquie est son principal marché (111 millions €) en augmentation de 29% par rapport à 2006.

En **Asie**, ces principaux débouchés sont la **Chine**. Servier a été le premier groupe pharmaceutique français à s'y être implanté. Il a renforcé ses structures de R&D en

créant un CIRT, il développe aussi ses opérations de fabrication locale dans son usine de Tianjin.

Mais au **Japon**, Servier a encore une faible présence en direct, bien que des accords avec des partenaires locaux existent.

Les Amériques (5 % de son chiffre d'affaires) : Le groupe est principalement présent en Amérique latine. **Le Brésil** est, depuis 2006, son premier marché, suivi du **Vénézuel**a.

Par contre, il est encore peu présent **aux Etats-Unis**. Ce marché peut représenter des potentialités de croissance dans l'avenir. L'accord avec Solvay, en 1999, marque un tournant dans les choix stratégiques du groupe, il permet une ouverture sur les Etats-Unis. Celle-ci a été renforcée par un accord récent avec Novartis.

Confronté à une stagnation de ses ventes en France, Servier a poursuivi un programme de développement à l'étranger, notamment dans les pays en forte croissance (Chine, Brésil) où il assure une présence depuis longtemps. Sa stratégie est aujourd'hui de se renforcer sur des marchés lucratifs comme celui des Etats-Unis et du Japon. Sa connaissance du marché français pourrait faire de lui un « partenaire de choix » pour commercialiser des molécules d'autres sociétés sur le territoire français.

CHIFFRES CLES

En millions d'€

	2006	**2005**	**2004**	**2003**
Chiffre d'affaires	3 300	2.800	2.500	2.200
Bénéfice net	NC	NC	NC	NC
R&D : % du CA	NC -	NC -	397 15,9 %	446 20,3 %
Effectif	20 000	NC	NC	NC

Source : Servier

TAKEDA

Première firme pharmaceutique japonaise, Takeda est classé au 15ème rang mondial en 2006.

La société jouit d'une croissance forte de son chiffre d'affaires depuis plusieurs années (2007/2006 : + 7.7 % et 2006/2005 : 7.9%)). Mais elle devra faire face à la perte des brevets de molécules (la première molécule, Actos®, perd la protection de son brevet aux Etats-Unis en 2011).

Le renouvellement de son portefeuille de molécules est donc primordial pour sa croissance future. Et pour renforcer le dynamisme de sa recherche, Takeda renforce ses pôles de recherche sur les marchés mondiaux : les Etats-Unis et plus récemment à Singapour.

Il procède également à une politique de co-développement de molécules originaires d'autres sociétés pour renforcer son pipe-line.

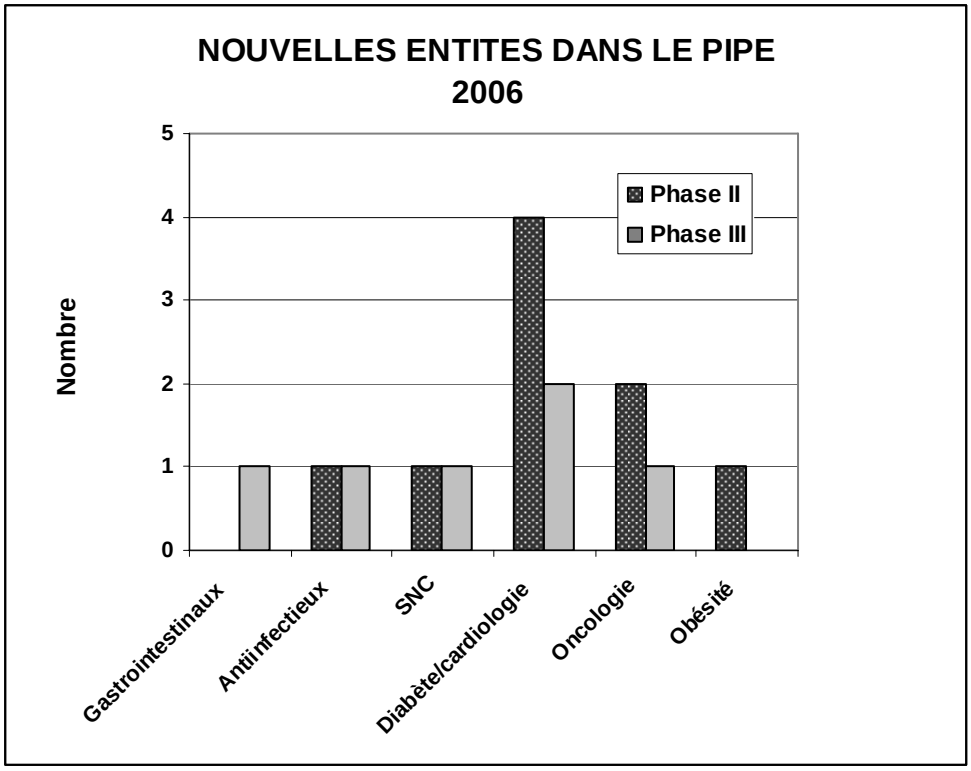
RECHERCHE

Budget de R&D : 193.3 milliards de yens en 2006 ,+13.9% par rapport à 2005
Nombre de collaborateurs en R&D en 2006 : non communiqué

AXES DE RECHERCHE

- Maladies cardiovasculaires et métabolisme
- Oncologie et maladies urologiques,
- Gastro-entérologie,
- Système nerveux central (Alzheimer).

Le pipe-line contient 21 molécules, dont 15 nouvelles entités et 6 extensions d'indication, comme le TCV-116, déjà commercialisé sous le nom de Blopress® aux Etats-Unis, Kenzen® en France contre l'hypertension et dont des études complémentaires sont actuellement menées concernant le diabète (étude DIRECT dans la rétinopathie, cécité due au diabète). Et au total, le pipe-line contient 33 indications étudiées, dont 46.7 % sont en phase III.



Source : Takeda Data Book

Sur les 15 nouvelles molécules du pipe line, 6 sont des licences, soit 40 % du total, lui permettant ainsi d'avoir

Les principales classes sont le diabète et l'oncologie, aires thérapeutiques en pleine croissance dans les années à venir. Takeda a deux molécules : AF3772, un agent de synthèse de l'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie et le R-851, dans le traitement du cancer du col de l'utérus à HPV et Tavocept™, un anti-émétique. Il a peu de molécules dans son pipe-line, des accords de licence seront donc nécessaires s'il souhaite renforcer cette classe thérapeutique.

Par contre, il n'a aucune molécule en phase II dans le domaine de la gastro-entérologie, signifiant que Takeda ne souhaite plus conserver cette classe thérapeutique dans l'avenir.

Parmi les nouvelles molécules récemment lancées ou à venir, certaines sont intéressantes pour Takeda :

- Rozerem® lancé en 2005, contre l'insomnie, dont les ventes pourraient atteindre 0,5 à 0,9 milliard $. Avec cette molécule Takeda rentre dans une nouvelle classe thérapeutique : le système nerveux central.

- Amitizia ™ contre la constipation chronique vient d'être lancée aux Etats-Unis.

- Embrel, contre l'arthrite rhumatoïde, issu de la recherche de Wyeth[4], mais co-développé par les deux sociétés, devrait atteindre un chiffre d'affaires de 263 millions $ en 2010.

- TAK-475 devrait être lancé en 2008 contre l'hyperlipidémie (chiffre d'affaires prévue en 2010 : 113 millions de dollars[5]).

[4)] Molécule développée par Immunex, aujourd'hui Amgen.
[5)] Datamonitor

L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

Le groupe a adopté la stratégie « Tikarakobu » (« forger ses biceps » et « T » représente Takeda) dans lequel les projets sont mis en perspective selon des priorités et en minimisant les risques (faisabilité du projet, molécules déjà existantes sur le marché, état du marché) afin de sortir des molécules compétitives sur le marché.

L'objectif est de créer 5 nouveaux produits entre 2011 et 2015.

Dans ce cadre, la recherche est organisée de façon globale et inclut des alliances ou des acquisitions permettant de mettre à profit notamment une expertise dans les anticorps, le cancer, le système nerveux central, ou tout simplement d'être présent sur un marché national.

Un exemple est la consolidation de **Takeda San Diego (TSD**) aux Etats-Unis en 2005 après l'acquisition de **Syrrx**, qui a permis d'inclure dans sa technologie de recherche en interne la cristallographie des protéines lui donnant ainsi une capacité d'aide à la conception du médicament. En mars 2007, Takeda a acquis la société de biotechnologies **Paradigm Therapeutics Limited** et **son site de recherche à Singapour**.

Les centres de recherche fondamentale sont situés au Japon et aux Etats-Unis.

Ensuite, l'organisation du développement des molécules du pipe-line s'effectue de façon globale, c'est-à-dire le développement a lieu sur les trois marchés les plus importants (Japon, Etats-Unis, Europe) et depuis mars 2007, Singapour, afin d'accélérer leur mise sur le marché, afin d'accélérer leur mise sur le marché.

Pour maximiser la rentabilité d'une molécule, celle-ci est suivie dès sa phase de recherche par le service « Product Strategy Team » (PST) qui comprend des personnes de différents horizons : la recherche, le développement et le marketing.

LES CENTRES DE RECHERCHE

➢ **RECHERCHE DE RECHERCHE FONDAMENTALE**

Japon : **2 centres**

- **Osaka Research Center** (Jynso) : Nombre de personnes : n.c
Recherche de nouvelles molécules, évaluation des candidats molécules

- **Tsukuba Research Center** : Nombre de personnes : n.c
Unité de R&D génomique et analyse des fonctions des gènes et des protéines

Etats-Unis : **1 centre**

- **Takeda San Diego** : Nombre de personnes : n.c
Cristallographie des protéines.

- **Takeda Research Investment:**
Nombre de personnes : n.c
Holding habilité à gérer la recherche aux Etats-Unis

➢ **LES CENTRES DE DEVELOPPEMENT**

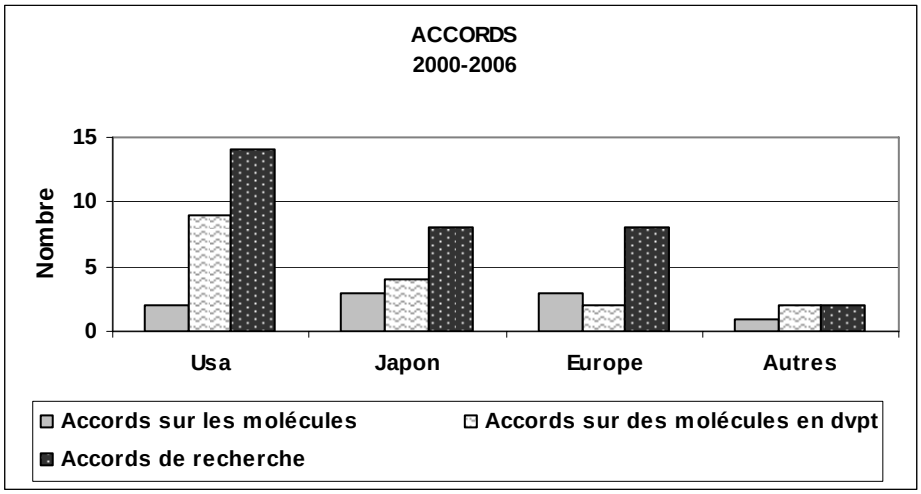
Japon : - **Japan Development Center** : Nombre de personnes : n.c

Europe :

- **Royaume-Uni** : **Takeda Global Research and Development Center**
Nombre de personnes : n.c.

Etats-Unis: **Takeda Global Research & Development Center**
(TGRD) dans l'Illinois. Nombre de personnes : n.c
L'unité sera intégrée dans les activités de développement clinique au centre européen de R&D.

LES ALLIANCES EN R&D



Source : IMS, OSI

Pour renforcer son activité, Takeda a signé une soixantaine d'accords sur la période 2000-2006.

La grande majorité (84 %) concerne la recherche : une majorité (65 % des accords en R&D) s'applique à la recherche fondamentale, ceux concernant le développement d'une molécule et parfois sa commercialisation représentent un tiers (35 %).

Quant à leur répartition géographique, les Etats-Unis détiennent la première place avec 47 % des accords de R&D, le Japon et l'Europe étant presque au même niveau (12 pour le Japon, 10 pour l'Europe).

Les principaux accords en recherche sont les suivants :

- En 2006, accord avec Affymax (Etats-Unis) pour développer sa molécule Hematide™. Cet accord comprend le développement et la commercialisation de cette molécule par Takeda dans le monde entier.

- En 2005, Takeda signe avec Merck KGaA (Allemagne) un accord pour le développement et la co-promotion du matuzumab contre le cancer (2005) ;

- En janvier 2004, Takeda collabore avec Andrx pour développer une nouvelle molécule combinant Actos® et Fortamet, contre le diabète, permettant ainsi d'allonger le cycle de vie d'Actos, la première molécule de Takeda avec un chiffre d'affaires de 246 milliards de yens en 2005 ;

- Tavocept™, un anti-émétique, est une molécule de BioNumerik et développé en partenariat. Takeda la commercialisera aux Etats-Unis et au Canada.

Au total, Datamonitor estime qu'en 2010, 57,4 % des revenus de Takeda proviendront de sa recherche interne, cette proportion était de 74,6 % en 2004, indiquant clairement que la société japonaise a maintenant une stratégie de collaboration en développement pour enrichir son pipeline.

LES ACQUISITIONS EN R&D

Récemment, Takeda a fait une acquisition aux Etats-Unis :

- En février 2005, il acquiert la société américaine de biotechnologie **Syrrx** pour un montant estimé à 270 millions de dollars. L'objectif est de renforcer sa recherche aux Etats-Unis en utilisant d'une part les capacités de cristallographie des protéines mises en place par Syrrx et d'autre part les molécules du pipe-line de cette société et concernant les maladies du métabolisme, le cancer, l'inflammation et des molécules concernant le diabète de type II.

Appelé maintenant **Takeda San Diego**, il représente la première base de recherche fondamentale aux Etats-Unis de la compagnie japonaise.

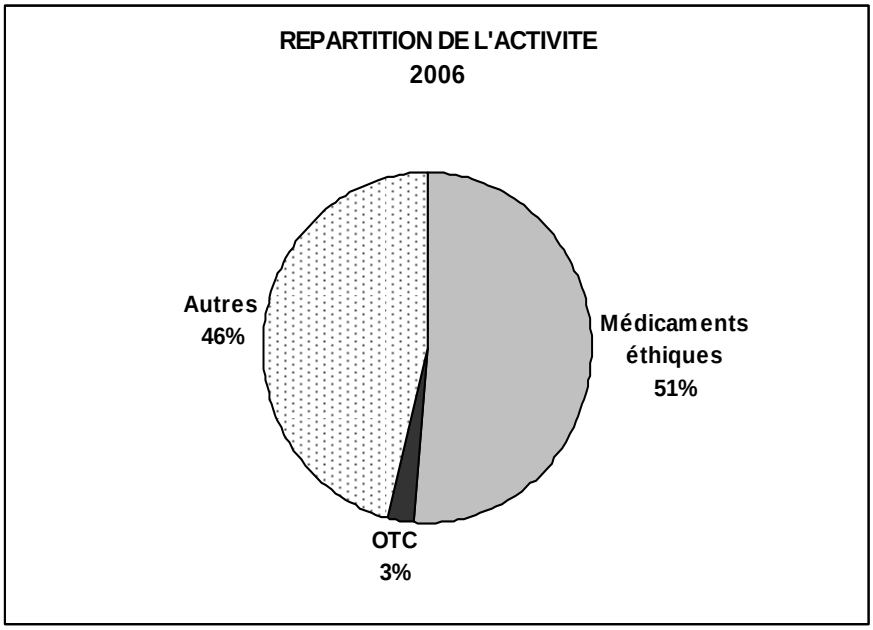
- En mars 2007, Takeda a acquis la société de biotechnologies **Paradigm Therapeutics Limited (**Royaume-Uni), et son site de recherche à Singapour, spécialisée dans l'identification et la validation de cibles moléculaires grâce à des procédés d'ingénierie génétique et de pharmacologie in vivo dans les maladies du système nerveux central.

- En 2008, Takeda rachète la filiale japonaise d'Amgen (160 employés). Il renforce ainsi son portefeuille en acquérant les droits commerciaux sur une douzaine de produits expérimentaux.

A N N E X E S

L'ACTIVITE EN QUELQUES CHIFFRES

Le chiffre d'affaires de Takeda s'est élevé à 1305.2 milliards de yens en 2007, en progression de 7,7 % par rapport à 2006.



Source : Takeda , Data Book 2006 (Exercice fiscal du 01/04/06 au 31/03/07

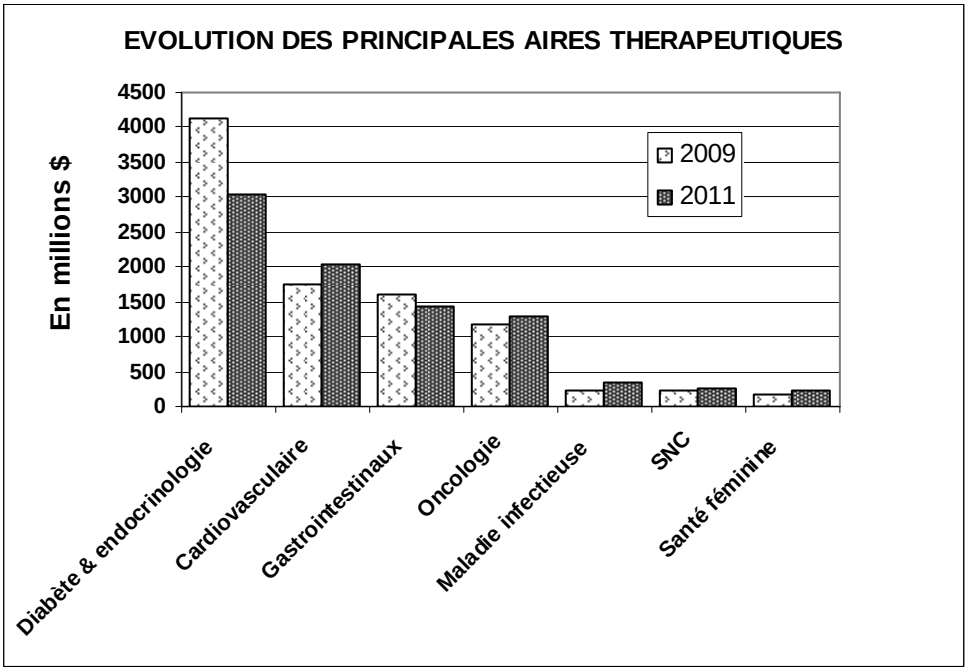
En 2007, l'activité de Takeda est divisée en deux segments :

- la pharmacie comprend la production et la vente de médicaments éthiques, les OTC et les compléments alimentaires,

- les autres activités se composent de la production et de la vente de réactifs, de diagnostics cliniques, de la chimie minérale, des boissons, des alicaments, etc…

Sa stratégie est de se recentrer sur la pharmacie. En avril 2006, Takeda a vendu ses parts (49 %) dans la joint-venture avec Mitsuichemical, en janvier 2006, il a annoncé la vente de son activité alimentation à House Foods pour se centrer sur les médicaments de prescription. De même, le groupe a vendu sa part (34 %) dans la joint-venture qu'il avait avec BASF concernant les vitamines. En 2005, il s'est retiré de la joint-venture qu'il avait avec Schering Plough concernant la santé animale.

La principale classe thérapeutique est le diabète, qui devrait d'ailleurs soutenir la croissance, suivi des cardiovasculaires.



Source : Datamonitor,

La baisse du chiffre d'affaires en dans le domaine du diabète est due à la perte en 2011 du brevet d'Actos®. D'autres molécules devraient être licenciées si Takeda souhaite renforcer cette classe thérapeutique.

De nouvelles molécules devraient faire leur apparition : Benet traite ment dans l'ostéoporose, Rozerem® : l'insomnie, Embrel® : l'arthrite rhumatoïde, et SPI-0211, Lubiprostone®, traitement du syndrome du colon irritable.

PRINCIPALES MOLECULES

	2006 (milliards de yens)
- Actos® (Antidiabétique)	**33.7**
- Blopress ®/Kenzen® (Antihypertension)	**129.3**
- Lupron® / Enantone L.P.® (Cancer de la prostate)	**64.3**
- Ogast®/Ogastoro® (Anti-ulcéreux)	**57.9**
- Basen®/Vouglibase® (Antidiabétique)	**55.7**

Source : Takeda 10 mai 2007 (Exercice fiscal : 01/04/06 au 31/03/07

TYPES DE MOLECULES

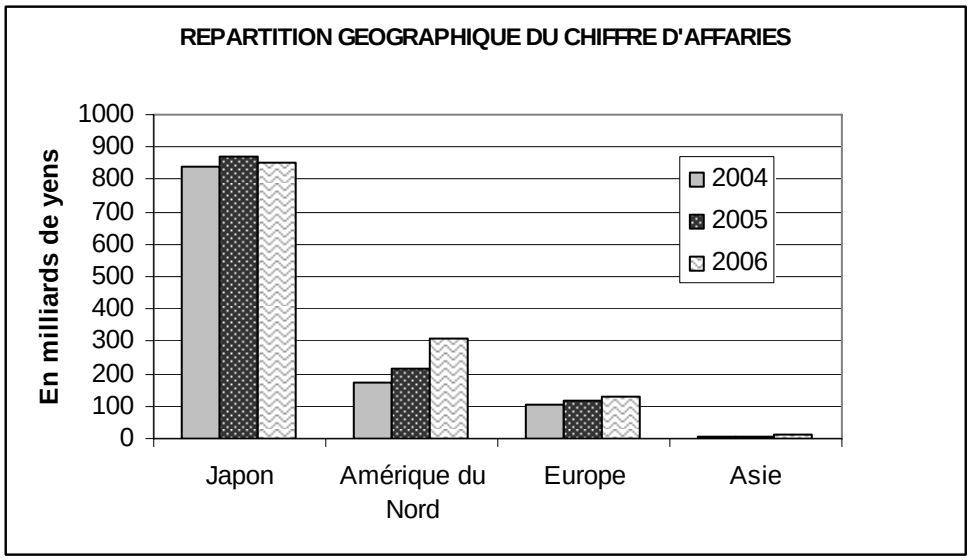
	2007	**2009**	**2011**
Petites molécules	8224	8306	7686
Protéines thérapeutiques	1132	1116	1100

Source : Datamonitor

Les petites molécules dominent dans le portefeuille de Takeda. Les produits biologiques représentent 13% environ du chiffre d'affaires de Takeda.

LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

La présence sur les marchés étrangers devient d'autant plus une nécessité que le marché japonais des médicaments connaît une stabilité et qu'il est plus ouvert aux sociétés étrangères rendant la concurrence plus forte.



Source : Takeda – Data book

Takeda réalise principalement son chiffre d'affaires au Japon (65.4 % de son chiffre d'affaires). L'Amérique du Nord vient en deuxième position (23.6 %) et l'Europe en 3ème (10.2 %).

L'activité du groupe hors Japon se reflète dans la progression de son chiffre d'affaires : en 2006, l'activité a diminué de 2.1% par rapport à 2005 au Japon, mais a augmenté de 43.7 % aux Etats-Unis et 13.6% en Europe par rapport à 2005.

Des participations et des joint-ventures ont permis cette croissance, notamment celle avec Eli Lilly (50/50 TAP) qui lui a permis d'avoir accès au marché américain. Il acquiert son indépendance aux Etats-Unis en créant en 1998 Takeda Pharmaceuticals North America (TPNA) qui lui permettra de vendre sans intermédiaire ses produits aux Etats-Unis (Actos®, Rozerem®, Amitzia®).

Il est présent par des filiales en Europe : en France, en Irlande où il a une unité de formulation et de packaging. Ces filiales dépendent de Takeda Pharmaceuticals Europe Ltd, basé à Londres, Grande- Bretagne.

Takeda commence à regarder vers l'Asie, en Chine où il est présent à Tianjin (Takeda Pharmaceuticals) et à Taïwan (Takeda Chemical Industries).

Le renforcement de sa présence au niveau mondial devrait lui permettre de devenir un « partenaire de choix » pour les PME pharmaceutiques japonaises et lui procurer des revenus additionnels de licences.

CHIFFRES CLES.

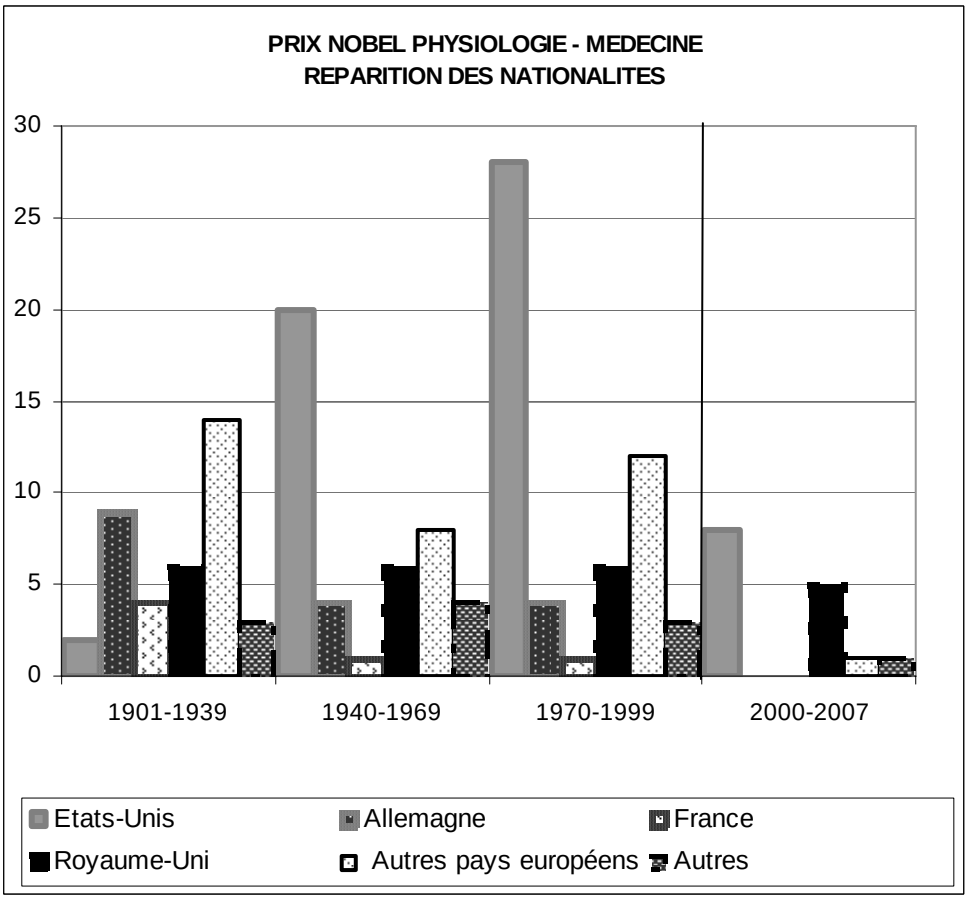
En milliards de yens

	2005	**2006**	**2007**
- Chiffre d'affaires	1 122,96	1 212,21	1 305,2
- Bénéfice Net % du CA	277,44 **24.7%**	313,25 **25.8%**	335.8 **25.7%**
- **R&D** % du CA	141,45 **12.6%**	169,65 **14.0%**	193,3 **14.8%**
Nombre d'employés	14 510	15 069	14 993

Source : Takeda – Résultats annuels financiers – 10 mai 2007 Exercice fiscal du 01/04/06 au 31/03/07

A N N E X E

REPARTITION PAR NATIONALITE DES PRIX NOBEL



Par le nombre total des prix Nobel sur la période 1901-2007, la France se situe très en arrière des principaux pays européens (6 récompenses), l'Allemagne (17) et le Royaume-Uni (23). Il faut souhaiter que la réforme en cours de l'enseignement supérieur et de la recherche s'accompagne d'une remontée en l'espèce, conjointement avec la politique des pôles et des outils logistiques favorables aux talents d'exception qui, par défaut, ont tendance à émigrer aux Etats-Unis (cf. rapport Jubin & Lignières 2007).

BIBLIOGRAPHIE

- Agence pour l'Economie en Essonne — Mondialisation et territoires : Quel rôle pour l'action publique ? Réflexions sur l'avenir de l'industrie en Ile-de-France. Colloque du 23 février 2006.
- Constantin AGOURIDAS — Exemples de médicaments : découvertes et stratégie d'optimisation – Ecole Nationale Supérieure de Chimie de PARIS-ATHENS – 2024 novembre 2006.
- Bionest Partners — Big Pharma's Partnership strategies in Relation to biotech companies. – 19 décembre 2007.
- Bertrand CASTRO — Du processus de la découverte à la mise sur le marché d'un médicament – Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris-Athens – 20-24 novembre 2006.
- Datamonitor — Big Pharma turns to biologics for growth – 2005 – 2006.
- Datamonitor — eHealth during the clinical Trial Process – Novembre 2005.
- Datamonitor — Five factors that will shape the future of the pharmaceutical industry – Septembre 2006.
- Datamonitor — From Blockbuster to nichebuster – 2007/2006.
- Datamonitor — Licensing strategies – Trends in the top 20 pharmaceutical companies activity - 10/2005
- Datamonitor — Licensing strategies: examining today's Pharmaceutical Licensing Trends. – 11/2007.
- Datamonitor — Pharmaceutical companies outlook to 2011 – Décembre 2006 –
- Datamonitor — Pharmacovigilance: a new era of drug safety – 12/2005.
- Datamonitor — The pharmaceutical industry: the key trends and strategies issues shaping the industry – Février 2002.
- Datamonitor — The Pharmaceutical Company Outlook to 2011. – Décembre 2006.
- Eurostaf — L'industrie pharmaceutique mondiale à l'horizon 2010 - Eurostaf
- Eurostaf — L'industrie pharmaceutique mondiale : quels relais de croissance à l'horizon 2012- Eurostaf
- Henri GUILLAUME (sous la supervision de) — Rapport sur la valorisation de la recherche de janvier 2007. Inspection Générale des Finances – Inspection Générale de l'Administration de l'Education Nationale et de la Recherche –
- IMS — - Une vision internationale du marché pharmaceutique – Intelligence 360 – Juin 2006

- Grégoire POSTEL-VINAY (sous la direction de) — DGE : inventaire des technologies clés - Septembre 2006. www.industrie.gouv.fr/liste_index/technocles 2010.html

- LEEM RECHERCHE — Innovation Santé 2015. Plaidoyer pour les sciences du vivant. – Novembre 2007.

- Bernard LEMOINE — Recherche et Médicaments : révolutions scientifiques et évolutions multiformes des entreprises – Annales des Mines – Réalités Industrielles – I. Année 25. http://www.annales.org/ri/2005/ri-fevrier-05.html

- LIR (colloque) — Synthèse des actes : La recherche et l'innovation thérapeutique sont –elles moteur de croissance en France ? 2007

- Merril Lynch — No near-term fix for pharma's pipeline gap. 10 septembre 2007

- Antoine Masson — S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante, rapport au ministre de l'industrie, 2005 http://www.cgm.org/rapports/publi.html

- Colin D. MATHERS
- Dean LONCAR — Updates projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. Evidence and Information for Policy – World Health Organisation – October 2005

- Geoffroy Sainte-Claire Deville — - Une vision internationale de la consommation du médicament – IMS - Juin 2007

- Jean Marmot — L'attractivité de la France pour les industries de biens de santé. Rapport au ministre de l'industrie, en coopération avec la DGE, mars 2005 http://www.indsutrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pdf/textemarmot.pdf

- Daniel SCHERMAN — Evolution du concept et des modes d'études du médicament – ENSCP – Athens – 20-24 novembre 2006.

- Jean-Michel YOLIN — Industrie pharmaceutique : le rôle de l'innovation. Annales des Mines – Réalités Industrielles – I. Année 2005. http://www.annales.org/ri/2005/ri-fevrier-05.html

- Nelly WEINMANN — La globalisation des leaders pharmaceutiques. www.industrie.gouv.fr/pdf/pharma.pdf. Septembre 2005

Base de données

- IMS Knowledge Link
- Datamonitor
- Wikipedia
- Merrill Lynch
- SG Equity Research

Revues

Echos
- SCRIP
- Pharmaceutiques.com

La Tribune

R&D des compagnies pharmaceutiques :

Ruptures et mutations

A l'aube du XXIème siècle, les sociétés pharmaceutiques doivent faire face à trois principaux défis et une grande espérance : la volonté de maîtriser la croissance des dépenses de santé par les autorités gouvernementales des pays industrialisés, la réduction de chiffre d'affaires lié à l'arrivée à échéance des brevets de nombreux blockbusters, la baisse de la productivité de la R&D traditionnelle, d'une part ; la mise sur le marché de molécules innovantes provenant des biotechnologies et sources de croissance, d'autre part.

Nombre de compagnies se tournent donc vers des médicaments de spécialités innovants et chers, prescrits par des spécialistes ou distribués à l'hôpital. Ces spécialités nécessitent une force de vente moins importante qu'avec des molécules prescrites par des généralistes.

D'autre part, les entreprises mettent en place une nouvelle organisation de leur R&D pour répondre à l'enjeu de productivité de la R&D, qu'une meilleure connaissance des rouages du vivant ne suffit pas toujours à résoudre. Cette réorganisation peut également toucher l'ensemble du secteur pharmaceutique.

Les ruptures et les mutations des compagnies pharmaceutiques remettront sur le devant de la scène les politiques de santé des Etats et leurs politiques en faveur de la R&D, qui doivent intégrer ces mutations, et avoir des stratégies de pôles territoriaux et d'excellence adaptées à cette nouvelle donne mondiale.

DGE

DIRECTION GÉNÉRALE DES ENTREPRISES

Ce document est téléchargeable à l'adresse suivante :
http://www.industrie.gouv.fr/portail/chiffres/index_etudes.html

Photo de couverture : Unité mixte CNRS - bioMérieux