



HAL
open science

La pharmacoéconomie : intérêt pour les sociétés de biotechnologie

Emilie Braun

► **To cite this version:**

Emilie Braun. La pharmacoéconomie : intérêt pour les sociétés de biotechnologie. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732104

HAL Id: hal-01732104

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732104>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

La pharmacoéconomie : intérêt pour
les sociétés de biotechnologie.

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 janvier 2013

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Emilie BRAUN**

Née le 23 novembre 1986 à Briey (54)

Membres du Jury

Président et Directeur de thèse :

M. Philippe MAINCENT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges

M. Alain NICOLAS, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

M. Emmanuel EICHER, Médecin Spécialiste, Clinique Claude Bernard de Metz

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL ☐	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN ☐	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA ☐	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT ☐	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE ☽	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☽ En attente de nomination

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A M. Le Professeur MAINCENT, Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Laboratoire Pharmacie Galénique,

Pour votre implication à enseigner les bases du corps pharmaceutique dès la première année du cursus, jusqu'à partager votre expérience proche de l'industrie pharmaceutique et prodiguer vos bons conseils aux anciens élèves, je tiens à vous transmettre l'expression de mon plus grand respect.

Vous m'avez fait l'honneur de diriger et présider ma thèse, votre disponibilité et vos conseils m'ont été très précieux. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

A M. Le Professeur Alain NICOLAS, Professeur de Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie de Nancy et Praticien Hospitalier,

Pour votre implication à nous avoir enseigné une matière trouvant de nombreuses applications dans le corps pharmaceutique et votre ouverture d'esprit au secteur de l'industrie pharmaceutique, vous trouverez ici toute ma reconnaissance.

Vous m'avez fait l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie.

A Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Laboratoire de Pharmacie Galénique,

Pour votre implication et votre pédagogie à enseigner une matière-clé pour toutes les filières du cursus de pharmacie, je vous témoigne toute ma gratitude.

Vous m'avez fait l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie.

A M. Emmanuel EICHER, Médecin Pédiatre à la Clinique Claude Bernard de Metz,

Véritable parrain professionnel, tu m'as toujours prodigué d'excellents conseils sur mon orientation professionnelle et mes choix, je t'en remercie infiniment. Ta curiosité et ta passion pour les secteurs médicaux et pharmaceutiques sont les clés de toute ta réussite, et un modèle pour tout élève.

Tu me fais l'honneur de juger mon travail, je te témoigne une nouvelle fois toute ma reconnaissance.

A M. Emmanuel ARNAUD et à M. Martin KOCH,

Pour avoir été des maîtres de stage exemplaires et m'avoir transmis leur passion pour leurs métiers respectifs, résolument tournés vers l'industrie pharmaceutique et les biotechnologies. Vous m'apportez aujourd'hui encore un grand soutien par vos conseils et le partage de votre expérience. Veuillez trouver ici ma plus grande reconnaissance.

Je dédie cette thèse...

A mes parents,

Vous m'avez transmis le goût du travail, le dépassement de soi et avant toute chose des valeurs humanistes, indispensables dans nos métiers au cœur de la santé et des patients. Vous m'avez toujours soutenue et encouragée tout au long de ce cursus universitaire, et m'avez offert l'opportunité de le compléter par une Ecole de Commerce, ouvrant mes connaissances à d'autres horizons. Je ne vous remercierai jamais assez, et espère vous apporter beaucoup de fierté en retour.

A mes frères, Nicolas et Benjamin,

Pour votre amour, votre humour et le soutien que vous m'avez toujours apporté. Il est rare d'avoir une fratrie comme la nôtre, une complicité à l'épreuve du temps et de l'éloignement géographique qui ne ternira jamais.

A ma mamie, et mon papi qui sera toujours parmi nous,

A mes grands-parents,

A ma marraine Anne-Marie,

Pour votre soutien et votre affection, je vous remercie infiniment.

A ma binôme Lucie, alias Lucette,

Pour tous ces TP intenses du vendredi matin, de la polarimétrie aux dosages de sucre, durs labeurs sur le moment et tellement bons souvenirs aujourd'hui ! Pour cette année commune à l'AAEPN et un tour de France d'anthologie, pour toutes ces soirées qui ont rythmé notre vie étudiante. Et avant tout pour cette amitié qui nous réserve d'innombrables bons moments, rendez-vous très prochain aux Etats-Unis !

A Clarou,

Pour tous ces instants passés avec toi, des bancs du collège à ceux de la Faculté de Pharmacie, une amitié en or qui nous réserve encore tellement de bons moments. Pour toutes les fois où tu nous as attendues, moi et ma ponctualité, les crêpes-party de la P1 qui savaient remonter le moral, les stages vécus jamais bien loin l'une de l'autre, nos routes professionnelles qui prennent des horizons différents mais qui n'éloigneront jamais cette belle amitié.

A tous mes amis sans qui la vie étudiante n'aurait jamais été si exceptionnelle,

Steph, amie de mon cœur et pouf forever, **Guigui, Ptit Louis, Buz, Beno, Mils, Mada, Matt, Bizu, Axel**. « Une belle bande de potes ! »

A Yvan, ami en or toujours là pour moi,

A Charlotte, pour tous nos instants précieux à refaire le monde,

A toutes les personnes qui m'ont fait grandir, humainement et professionnellement,

Je vous remercie de tout mon cœur.

Table des matières

1. PANORAMA DES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE SANTÉ	20
1.1. DESCRIPTION GÉNÉRALE DES BIOTECHNOLOGIES	20
1.1.1. NAISSANCE DE LA BIOTECHNOLOGIE	20
1.1.1.1. De la biotechnologie traditionnelle à la biotechnologie moderne	20
1.1.1.1.1. A l'origine : la biotechnologie « traditionnelle »	20
1.1.1.1.2. L'explosion des connaissances et l'émergence de la biotechnologie moderne.....	21
1.1.1.1.3. A la base de la biotechnologie: l'ADN.....	22
1.1.1.2. Du médicament au biomédicament	23
1.1.1.3. Un panel de savoirs et de savoir-faire	25
1.1.1.3.1. Une richesse de connaissances	25
1.1.1.3.2. L'intégration des connaissances : la bio-informatique	26
1.1.1.3.3. Des outils technologiques transformant la connaissance en produits et procédés	27
1.1.2. UNE SCIENCE ET UNE SOCIÉTÉ BASÉES SUR L'INNOVATION.....	29
1.1.2.1. Une nouvelle conception du médicament.....	29
1.1.2.2. De nouvelles méthodes de production.....	31
1.1.2.2.1. Les différents systèmes de production.....	32
1.1.2.2.2. Les équipements de la bioproduction	33
1.1.2.2.3. Les enjeux de la bioproduction.....	33
1.1.2.3. De nouvelles thérapies d'avenir	34
1.1.2.3.1. Positionnement sur des aires thérapeutiques d'enjeu majeur	34
1.1.2.3.2. Les principales classes de biomédicaments.....	35
1.1.2.3.2.1. Les protéines thérapeutiques	35
1.1.2.3.2.2. Les anticorps monoclonaux	36
1.1.2.3.2.3. Les vaccins	39
1.1.2.3.2.4. La thérapie cellulaire	40
1.1.2.3.2.5. Vers la thérapie génique	40
1.1.2.3.3. Données économiques des biomédicaments.....	41
1.1.2.4. Un nouveau modèle économique	43
1.1.3. L'APPROCHE FINANCIÈRE DES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE	44
1.1.3.1. Les acteurs du financement privé	44
1.1.3.1.1. Le financement initial.....	45

1.1.3.1.2.	Le capital-risque	46
1.1.3.1.3.	Les acteurs industriels	47
1.1.3.1.4.	L'entrée en bourse	48
1.1.3.2.	Le financement public : rôle de l'Etat dans le développement des sociétés de biotechnologie	48
1.2.	APPORT DES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE VIS-À-VIS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
1.2.1.	LIMITES ET NOUVEAUX DÉFIS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	50
1.2.1.1.	Limites de l'industrie pharmaceutique : la crise du modèle <i>blockbuster</i>	51
1.2.1.1.1.	La fin de la protection de nombreux brevets	51
1.2.1.1.2.	L'assèchement du <i>pipeline</i> de l'industrie pharmaceutique.....	53
1.2.1.1.3.	La saturation des marchés de soins primaires	54
1.2.1.1.4.	Un pouvoir croissant des autorités réglementaires et des organismes payeurs	54
1.2.1.2.	Les nouveaux défis de l'industrie pharmaceutique	55
1.2.2.	LES BIOTECHS, UNE CAPACITÉ STRUCTURELLE DE L'INNOVATION	57
1.2.2.1.	Des sociétés de petite taille.....	57
1.2.2.2.	Les nouveaux maillons de l'innovation pour l'industrie pharmaceutique	58
1.2.3.	LES BIOTECHS, UNE CAPACITÉ CULTURELLE DE L'INNOVATION	60
1.2.3.1.	Des fondements nouveaux.....	60
1.2.3.2.	... Pour une industrie porteuse de l'innovation	60
1.3.	DIFFICULTÉS ACTUELLES DU SECTEUR DES BIOTECHNOLOGIES	61
1.3.1.	DIFFICULTÉS DE FINANCEMENT	61
1.3.1.1.	Déséquilibre du financement.....	61
1.3.1.2.	Diminution des <i>upfronts</i>	62
1.3.1.3.	Compétition avec le financement d'autres secteurs	63
1.3.2.	LIMITES LIÉES À L'INNOVATION.....	63
1.3.3.	VERS DE NOUVELLES COMPÉTENCES ?.....	64

2. LA PHARMACOÉCONOMIE ET SES APPLICATIONS DANS LE SECTEUR DE LA SANTÉ..... 65

2.1.	PRÉSENTATION DE LA DISCIPLINE	65
2.1.1.	NAISSANCE DE LA PHARMACOÉCONOMIE	65
2.1.2.	COÛTS ET BÉNÉFICES DANS LE SECTEUR DE LA SANTÉ	69
2.1.2.1.	Etude des coûts	69

2.1.2.2.	Etude des bénéfiques	70
2.1.3.	LES DIFFÉRENTES APPROCHES EN PHARMACOÉCONOMIE	70
2.1.3.1.	L'analyse de minimisation des coûts.....	71
2.1.3.2.	L'analyse coût-bénéfice.....	72
2.1.3.3.	L'analyse coût-efficacité	73
2.1.3.4.	L'analyse coût-utilité.....	74
2.1.4.	ELÉMENTS ESSENTIELS DE MÉTHODOLOGIE	76
2.1.4.1.	Point de vue adopté.....	76
2.1.4.2.	Choix du comparateur	77
2.1.4.3.	Mesure des effets sur la santé des interventions comparées.....	77
2.1.4.4.	Présentation des résultats.....	79
2.1.4.5.	Validité des résultats : analyse de sensibilité.....	80
2.1.5.	INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.....	81
2.2.	UN OUTIL D'IMPORTANCE GRANDISSANTE POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	82
2.2.1.	LA PHARMACOÉCONOMIE COMME OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION R&D.....	83
2.2.1.1.	Management du portefeuille-produits	83
2.2.1.2.	Design des programmes de développement clinique et non-clinique	84
2.2.1.3.	Stratégie d'optimisation du <i>pricing</i>	88
2.2.2.	UNE PLACE CROISSANTE DANS L'ACCÈS AU MARCHÉ.....	89
2.2.2.1.	Place de la pharmacéconomie dans l'accès au marché au niveau mondial	89
2.2.2.2.	L'accès au marché en France et la pharmacéconomie	91
2.2.2.3.	La pharmacéconomie, outil d'optimisation à l'accès au marché du médicament pour les industriels	95
2.2.2.4.	Des échanges industriel-payeur de plus en plus précoces	96
2.3.	UNE CLÉ D'ACTION POUR LES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE ?	97
2.3.1.	LES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE, PRESTATAIRES D'INNOVATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	97
2.3.1.1.	Une répercussion des contraintes de l'industrie pharmaceutique.....	98
2.3.1.2.	La pharmacéconomie, une valeur ajoutée auprès de l'industrie pharmaceutique ..	99
2.3.2.	PARTICULARITÉS DES PRODUITS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES.....	100
2.3.2.1.	Produits plus coûteux que les médicaments « traditionnels »	100
2.3.2.2.	Traitements ciblant une population étroite	100
2.3.2.3.	Complexité des mécanismes physiopathologiques liés aux produits issus des biotechnologies.....	101

2.3.3.	LA FIN DU MODÈLE DU « TOUT SCIENTIFIQUE » ?	102
2.3.3.1.	Illustration avec le modèle des biotechnologies américaines	102
2.3.3.2.	Vers une nouvelle stratégie de <i>pricing</i>	103
2.3.3.3.	Savoir intégrer la nouveauté	104

3. LA PHARMACOÉCONOMIE POUR LES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE, OUTIL DE DÉVELOPPEMENT EN INTERNE ET DE RAYONNEMENT EN EXTERNE..... 106

3.1.	LA PHARMACOÉCONOMIE, UN OUTIL D'AIDE AU DÉVELOPPEMENT EN INTERNE	106
3.1.1.	APPROCHE HOLISTIQUE DU PRODUIT	106
3.1.1.1.	Etude épidémiologique	106
3.1.1.1.1.	Définition et classification de la pathologie ciblée	106
3.1.1.1.2.	Evaluation des guidelines et management du produit dans l'aire thérapeutique	107
3.1.1.1.3.	Positionnement du produit	108
3.1.1.2.	Etude des produits concurrents	110
3.1.2.	DESIGN DES FUTURS ESSAIS CLINIQUES	111
3.1.2.1.	Profil patient	111
3.1.2.2.	Profil produit	112
3.1.2.3.	Identification des « critères de valeur »	113
3.2.	LA PHARMACOÉCONOMIE, OUTIL DE VALORISATION AUPRÈS DES INVESTISSEURS	115
3.2.1.	ATTENTES GÉNÉRALES DES INVESTISSEURS	116
3.2.1.1.	Fonctionnement global des VC	116
3.2.1.2.	VC, ou le goût du risque	116
3.2.1.3.	Le maître-mot : rentabilité	117
3.2.2.	LA PHARMACOÉCONOMIE COMME APPORT D'ÉLÉMENTS TANGIBLES	118
3.2.3.	ESTIMATION DE LA TAILLE DU MARCHÉ	120
3.2.3.1.	Estimation du prix	120
3.2.3.2.	Estimation du potentiel de marché	121
3.2.4.	ESTIMATION DE LA VALEUR DU PRODUIT	123
3.2.4.1.	Approche de la Net Present Value (NPV)	123
3.2.4.2.	L'étude des flux financiers ou cash flow	124
3.2.4.3.	Taux d'actualisation : discount rate	126

Liste des abréviations

ACB : Analyse Coût-Bénéfice

ACE : Analyse Coût-Efficacité

ACER: Average Cost-Effectiveness Ratio

ACU: Analyse Coût-Utilité

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag: Antigène

AII : Agence de l'Innovation Industrielle

AMC: Analyse de Minimisation des Coûts

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANR : Association Nationale de la Recherche

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BDPME : Banque du Développement des Petites et Moyennes Entreprises

BGI: The Brucker Group

CA: Chiffre d'Affaires

CDC: Caisse des Dépôts

CEESP : Commission d'Evaluation Economique des Produits de Santé

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

EMA: European Medicines Agency

ENG: Expected Net Gain

EVPI: Expected Value of Perfect Information

EVSI: Expected Value of Sample Information

FDA: Food and Drug Administration

HAMA: Human Anti-Mouse Antibodies

HAS : Haute Autorité de la Santé

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Ig: Immunoglobuline

INRA: Institut National de la Recherche Agronomique

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IPO: Initial Public Offering

ISI : Innovation Stratégique Industrielle

ISP: Intérêt de Santé Publique

JEI : Jeune Entreprise Innovante

KOL: Key Opinion Leader

LEEM: Les Entreprises du Médicament

LFSS: Loi de Financement de la Sécurité Sociale

M&A: Mergers & Acquisitions

mAb: Monoclonal Antibodies

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NPV: Net Present Value

OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Economique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PIB: Produit Intérieur Brut

PME: Petites et Moyennes Entreprises

QALY: Quality Adjusted Life Years

RRIT : Réseau de Recherche et d'Innovation Technologique

SMR: Service Médical Rendu

SUIR: Société Unipersonnelle d'Investissement à Risque

TPP: Target Product Profile

VC: Venture Capital(ist)

VoI : Value of Information

Liste des figures & tableaux

Figures

FIGURE 1 : UNE NOUVELLE CONCEPTION DU MÉDICAMENT	30
FIGURE 2 : RÉPARTITION DES AIRES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES PAR LES BIOMÉDICAMENTS	35
FIGURE 3 : STRUCTURE ET ORGANISATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX	37
FIGURE 4 : ÉVOLUTION DES DEGRÉS D'HUMANISATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX.....	38
FIGURE 5 : DEGRÉS DE MATURATION DES MARCHÉS PHARMACEUTIQUES ET TECHNOLOGIES	41
FIGURE 6 : MARCHÉ DES BIOMÉDICAMENTS DANS LE MONDE.....	42
FIGURE 7 : CHIFFRE D'AFFAIRES TOTAL DES BIOMÉDICAMENTS PAR CLASSE THÉRAPEUTIQUE (OCTOBRE 2010 À OCTOBRE 2011).....	43
FIGURE 8 : CHAÎNE DE FINANCEMENT DES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE.....	45
FIGURE 9 : FINANCEMENT DES BIOTECHNOLOGIES AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE DE 2005 À 2011 (PAR TYPE DE FINANCEMENT, EN MILLIONS DE DOLLARS)	50
FIGURE 10 : PERTES ANNUELLES DE BREVETS DE 2002 À 2011 (EN MILLIARDS DE DOLLARS).....	53
FIGURE 11 : RÉPARTITION DES AIRES THÉRAPEUTIQUES DANS LE PIPELINE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	56
FIGURE 12 : RÉPARTITION DES SOCIÉTÉS DE BIOTECHNOLOGIE FRANÇAISES SELON LEURS EFFECTIFS, 2011, N=190	58
FIGURE 13 : CHAÎNE DE VALEUR DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	59
FIGURE 14 : ÉVOLUTION DES <i>UPFRONTS</i> DANS LE CADRE DES ALLIANCES STRATÉGIQUES ENTRE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET SOCIÉTÉ DE BIOTECHNOLOGIE, DE 2006 À 2010.....	62
FIGURE 15 : ÉVOLUTION DE LA RÉPARTITION DES FINANCEMENTS POUR L'INNOVATION, DE 2005 À 2010	63
FIGURE 16 : PHOTOGRAPHIE MONDIALE DES DÉPENSES DE SANTÉ PAR HABITANTS EN FONCTION DU PIB PAR HABITANT EN 2009.....	67
FIGURE 17 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES DE SANTÉ EN % DU PIB AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE, ENTRE 1960 ET 2000.....	67
FIGURE 18 : LES DIFFÉRENTS TYPES D'ÉVALUATION EN SANTÉ	71
FIGURE 19 : DÉMARCHE DE L'ÉVALUATION PHARMACOÉCONOMIQUE.....	75
FIGURE 20 : ÉVOLUTION DES STADES D'UNE PATHOLOGIE INTÉGRÉE DANS LE MODÈLE DE MARKOV.....	79
FIGURE 21 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES RÉSULTATS D'UNE ANALYSE DE COÛT-EFFICACITÉ	81
FIGURE 22 : REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE LA RÉGION DE COÛT-EFFICACITÉ	86
FIGURE 23 : REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE LA FRONTIÈRE ELLIPSOÏDALE DE COÛT-EFFICACITÉ	86
FIGURE 24 : REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE LA VOÏ POUR LA DÉTERMINATION DE LA TAILLE D'ÉCHANTILLON OPTIMALE	87
FIGURE 25 : PROCESSUS D'ACCÈS AU MARCHÉ DU MÉDICAMENT EN FRANCE.....	93
FIGURE 26 : DIAGRAMME TORNADO.....	114
FIGURE 27 : « ENTONNOIR » RELIANT LE NOMBRE DE DEMANDES DE FINANCEMENT À L'UNIQUE INVESTISSEMENT	119
FIGURE 28 : BALANCE COÛT-BÉNÉFICE AU SEIN D'UNE ÉVALUATION PHARMACOÉCONOMIQUE.....	121

FIGURE 29 : REPRÉSENTATION GÉNÉRALE DES PRÉVISIONS DE VENTE D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT SUR DIX ANS	123
FIGURE 30 : CYCLE DE VIE D'UN MÉDICAMENT	124
FIGURE 31 : FLUX FINANCIERS (CASH FLOWS) APPLIQUÉS AU CYCLE DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT ...	125

Tableaux

TABLEAU 1 : EXPOSITION DES <i>BIG PHARMA</i> AUX PERTES DE BREVETS PAR RAPPORT AUX REVENUS DE BASE (HORS IMPACT DES MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT)	51
TABLEAU 2 : EXPOSITION DES <i>BIG PHARMA</i> AUX PERTES DE BREVETS PAR RAPPORT AUX REVENUS GLOBAUX (Y COMPRIS IMPACT DES MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT)	52

Introduction

Dans le domaine des sciences de la vie, le XX^{ème} siècle a été marqué par de prodigieuses découvertes. L'illustration la plus ancrée dans les esprits est la découverte de la structure de l'ADN par Watson et Crick en 1953. Les scientifiques révèlent l'être humain sous une nouvelle dimension : l'échelle moléculaire. C'est l'ère de la biologie moléculaire et l'avènement de la biotechnologie, science née de ce bouleversement d'idées et de paradigmes scientifiques. Le XXI^{ème} siècle fait quant à lui émerger la biotechnologie en tant que nouvelle forme de société. Des *start-up* éclosent autour d'une technologie innovante issue de la biologie moléculaire. Les applications touchent à un grand nombre de domaines, mais une grande partie est dédiée à la santé. Cette entreprise est elle-même issue d'un profond bouleversement, celle de l'industrie pharmaceutique et de son environnement. Basée sur les nouvelles façons de penser et de créer du siècle passé, les sociétés de biotechnologie révolutionnent le secteur pharmaceutique. Proactives, elles cherchent à répondre aux nouveaux enjeux et aux nouveaux besoins thérapeutiques. Elles deviennent rapidement le nouveau moteur de l'innovation de l'industrie pharmaceutique.

Depuis la dernière décennie, l'environnement pharmaceutique est en pleine mouvance, tant au niveau technologique que réglementaire ou économique. L'industrie pharmaceutique doit rapidement opérer un changement de modèle pour perdurer. Au sein de cet univers où tout évolue très vite, la société de biotechnologie, hier florissante, est aujourd'hui déjà confrontée à ses limites. Placée dans un environnement fortement concurrentiel, il est nécessaire pour elle de sans cesse se renouveler afin de se différencier et de survivre. La société de biotechnologie présente des atouts majeurs pour dépasser ce challenge, à travers ses qualités fondamentales de flexibilité et de créativité.

1. Panorama des sociétés de biotechnologie santé

1.1. Description générale des biotechnologies

1.1.1. Naissance de la biotechnologie

La biotechnologie regroupe un ensemble de définitions, à la fois savoir-faire issu de la préhistoire et industrie contemporaine à notre aire, à la pointe de la technologie. Polyvalentes, multisectorielles, les biotechnologies englobent un panel de technologies communes trouvant des applications au sein de secteurs variés. Elles sont classées selon un éventail de couleurs, en fonction du domaine dans lequel elles s'appliquent : biotechnologies rouges pour la santé, vertes pour l'agroalimentaire, blanches dans le domaine de l'industrie, jaunes pour l'environnement, bleues pour le domaine marin, et les quasi-secrètes biotechnologies noires, regroupant tout ce qui est lié au bioterrorisme et à une utilisation malveillante du vivant. Les biotechnologies rouges sont quantitativement dominantes, et le travail qui suit est uniquement consacré à ces biotechnologies du monde de la santé (1).

1.1.1.1. De la biotechnologie traditionnelle à la biotechnologie moderne

1.1.1.1.1. A l'origine : la biotechnologie « traditionnelle »

La biotechnologie « traditionnelle » pourrait être définie de la façon suivante : « un ensemble de techniques qui consistent à utiliser des organismes ou parties d'organismes vivants pour fabriquer ou modifier des produits, variétés végétales ou espèces » (2). Elle était majoritairement décrite comme un regroupement de techniques de manipulation du vivant à des fins industrielles et médicales.

Historiquement, les biotechnologies sont à la base de tous les procédés de fermentation utilisés depuis l'Antiquité. Dans ce cadre, les boissons fermentées et la bière ont probablement fait leur première apparition environ 3000 ans avant Jésus-Christ. D'autres produits relevant de la fermentation par des bactéries, levures ou champignons ont fait suite : pain au levain, fromages, beurre, condiments...

Les premières applications de la biotechnologie au domaine de la santé remontent au XVIII^{ème} siècle, à travers les premières descriptions de micro-organismes et les premières recherches sur leur rôle et applications potentielles (1). Edward Jenner, médecin britannique (1749-1823), pose la première pierre de la vaccination en pratiquant la première inoculation

du vaccin contre la variole à la date du 14 mai 1796. Sur la base de ces avancées, Louis Pasteur (1822-1895) établit le principe de la vaccination préventive et de l'immunisation. Dès 1885, il réalise les premiers essais du vaccin contre la rage chez l'homme. On accorde également à Pasteur une grande contribution dans l'évolution des biotechnologies par ses travaux sur la fermentation et l'asepsie, déployant la microbiologie dans une ère industrielle. Un pas majeur dans l'application des biotechnologies à la santé est franchi en 1928, lors de la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming (1881-1955). Les antibiotiques sont des substances à effet bactériostatique (blocage de la multiplication) ou bactéricide (destruction des agents anti-infectieux) produites par des champignons ou bactéries (2). L'ensemble de ces progrès scientifiques engendre une véritable révolution à la fois industrielle et médicale couvrant la première moitié du XX^{ème} siècle, celle de l'industrie des vaccins et surtout des antibiotiques.

1.1.1.1.2. L'explosion des connaissances et l'émergence de la biotechnologie moderne

La seconde moitié du XX^{ème} siècle est la scène d'une profonde accélération de la connaissance du vivant. Dès 1944, Oswald Avery, médecin américain (1877-1955) démontre que l'acide désoxyribonucléique (ADN) est le support de l'hérédité. En 1953, James Watson (1928-), généticien et biochimiste américain, et Francis Crick (1916-2004), biologiste britannique, poursuivent les travaux engagés par Avery, et parviennent à identifier la structure en double hélice de l'ADN. Ces travaux, fondamentaux pour le développement des biotechnologies, expliquent comment l'ADN est capable de se recopier et se reproduire à l'identique. Cette découverte crée les fondations de la biologie moléculaire et les prémisses de la biotechnologie moderne. L'émergence véritable de cette dernière a pris sa source quelques années plus tard, en 1964, à travers les travaux des biochimistes américains Marshall Warren Nirenberg (1927-2010) et Robert William Holley (1922-1993) et du biologiste indien Har Gobind Khorana (1922-2011). Ces trois scientifiques étudient le décryptage du code génétique, permettant de « transformer » l'information véhiculée par un gène en protéine. S'ensuivent alors des techniques de séquençage de l'ADN, mises au point dans les années 1975 par Allan Maxam (1942-) et Walter Gilbert (1932-) aux Etats-Unis et Frederick Sanger (1918-) ; et des procédés permettant d'établir l'empreinte génétique d'un individu, développés par le généticien britannique Alec John Jeffreys (1950-) (1).

Ces précieuses découvertes et mises au point, parmi beaucoup d'autres, ont généré un approfondissement majeur des connaissances du vivant, et fondent véritablement l'ère de la biotechnologie moderne du point de vue de la science. Selon la définition de l'OCDE, « les biotechnologies se définissent comme les applications des sciences et techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments, de produits ou d'échantillons, pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens et des services ». D'un point de vue peut-être plus ciblé, la biotechnologie moderne peut être définie comme « un ensemble de technologies fondamentales qui, en utilisant au niveau moléculaire les informations et les techniques biologiques, permettent la découverte et la production de produits innovants » (3).

Sur une considération industrielle, la naissance de la biotechnologie moderne pourrait être datée en 1980, lorsque la Cour suprême des Etats-Unis a rendu son arrêt *Diamond c. Chakrabarty*, dans lequel elle accordait le fait que des micro-organismes génétiquement modifiés pouvaient faire l'objet d'un brevet. La société Amgen était créée la même année, et Genentech avait déjà quatre ans (4). Ainsi, ces avancées scientifiques exceptionnelles ont abouti à une effervescence du milieu industriel, à travers la prolifération de sociétés spécialisées aux Etats-Unis, soutenues par un capital-risque conquis par ces *start-ups* innovantes.

1.1.1.1.3. A la base de la biotechnologie: l'ADN

La biotechnologie moderne repose sur une maîtrise croissante des processus biologiques fondamentaux, résultant d'une connaissance de plus en plus fine des mécanismes à la base du vivant. Au cœur-même du vivant se trouve l'ADN, décrivant une longue molécule en double hélice qui véhicule les informations génétiques héréditaires nécessaires à la production de tout organisme. La capacité de manipuler l'ADN d'un organisme pour y introduire de nouvelles caractéristiques est à l'origine de la révolution moderne de la biologie moléculaire et a fortiori de la biotechnologie. Ainsi, le terme « biotechnologie » se réfère souvent aux techniques de recombinaison de l'ADN.

L'ADN est constitué de deux brins complémentaires constituant une double hélice. Chaque brin est composé de millions de sous-unités reliées entre elles, les nucléotides. Quatre nucléotides sont retrouvés au sein de la constitution de l'ADN et portent le nom de la base azotée impliquée : adénine (A), thymine (T), cytosine (C) et guanine (G). Un codon est une

séquence de trois nucléotides, dont la combinaison code pour un des vingt deux acides aminés constitutifs des protéines, dont vingt sont dits « essentiels ».

Macromolécule biologique constituée d'un enchaînement d'acides aminés, la protéine est un élément constitutif de base du vivant. Au sein de la cellule, l'information génétique se compose d'un complexe entre l'ADN et une protéine appelée chromatine, elle-même structurée en chromosomes. Chez l'Homme, on compte 46 chromosomes rassemblés en 23 paires, parmi lesquelles 22 paires de chromosomes homologues et une paire de chromosomes sexuels. L'ensemble de cette information génétique définit le génotype d'un individu (1, 3). Enfin, le gène est une unité d'informations défini par un fragment d'ADN et localisé sur un chromosome donné. Il assure le stockage d'une information biologique qui doit s'exprimer au bon moment (5).

La compréhension de plus en plus fine de l'ADN à travers sa structure, son fonctionnement et ses interactions notamment, a ouvert la voie à de nombreuses disciplines et applications médicales. Le séquençage du génome humain, projet titanesque entrepris en 1990 et achevé en 2004, est une étape décisive dans l'histoire de la biologie. La cartographie du génome humain est le fondement de nombreux espoirs en termes de progrès médicaux et dans la mise au point de traitements pharmaceutiques d'avenir (3).

1.1.1.2. Du médicament au biomédicament

Le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».¹ Produit par une industrie dédiée qui consacre en moyenne 15% de son chiffre d'affaires à des fins de R&D, un médicament est aussi synonyme d'un processus de développement long et coûteux. Classiquement, le développement d'un médicament s'étend à quinze ans, répartis selon les jalons suivants :

- 6,5 ans de développement et de recherches précliniques,

¹ Définition de la directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 et le droit français (loi n°2007-248 du 26 février 2007 modifiant l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique

- 1,5 an pour les essais cliniques de phase I,
- 2 ans pour les essais cliniques de phase II,
- 3,5 ans pour les essais cliniques de phase III,
- 1,5 an pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (5).

Le coût de développement moyen d'un médicament est estimé à 1 milliard d'euros. L'arsenal thérapeutique du médicament est issu de trois voies de recherche majeures :

- L'extraction d'une substance à partir de produits naturels d'origine végétale, microbienne, animale ou minérale,
- La synthèse chimique de molécules dont on connaît les propriétés thérapeutiques,
- La modélisation de molécules en adéquation avec la cible visée au sein de l'organisme.

Les biomédicaments, médicaments issus des biotechnologies, répondent à la même définition générale que les médicaments classiques, mais s'en différencient autour de plusieurs spécificités.

Tout d'abord, les biomédicaments diffèrent des médicaments classiques sur la base de leur conception. Ainsi, alors que la conception d'un médicament est basée sur des fondements de chimie organique, celle d'un biomédicament dérive de fondements propres à la biologie moléculaire. Le biomédicament est issu d'une démarche s'appuyant sur des connaissances acquises sur le génome et des mécanismes physiopathologiques. Il est produit à partir de la matière vivante (tissus, cellules, protéines) grâce à l'utilisation d'outils biotechnologiques (1).

Par ailleurs, les biomédicaments se différencient des médicaments classiques vis-à-vis de leurs structures et caractéristiques moléculaires. Il s'agit le plus souvent de grosses molécules complexes à haute masse moléculaire, en comparaison aux « petites molécules » chimiques de la Pharmacopée « classique ». Ces macromolécules miment la complexité des produits synthétisés par l'organisme, afin d'en assurer les mêmes fonctions (1).

Enfin, une autre spécificité importante est la technologie dont sont issus les biomédicaments. Par opposition aux voies de recherche des médicaments classiques se basant sur l'extraction, la synthèse chimique ou la modélisation, l'obtention d'un biomédicament peut résulter de trois approches technologiques de pointe :

- **La technologie de l'ADN recombinant.** Elle consiste en premier lieu à isoler le gène d'intérêt à partir de l'ADN humain. Suite à cela, ce gène est inséré au sein d'un petit fragment circulaire d'ADN, le plasmide. C'est un outil idéal pour incorporer des gènes au sein de bactéries. Des enzymes de restriction sont utilisées à cette étape, « incisant » le plasmide pour permettre l'introduction du gène d'intérêt. Enfin, le plasmide recombinant peut être à son tour introduit au sein d'une bactérie, levure ou cellule animale. Dès son introduction dans la cellule, le gène humain d'intérêt pourra être exprimé par sa cellule-hôte : il fait dès lors partie de son patrimoine génétique (3, 6).

- **L'expression contrôlée de gènes** codant pour des protéines biologiquement actives au sein de procaryotes (organismes unicellulaires dépourvus de noyau) ou d'eucaryotes (organismes unicellulaires ou pluricellulaires pourvus de noyau contenant leur ADN) (1).

- **La technique des hybridomes** dans le cas de la production d'anticorps monoclonaux, vaste application thérapeutique des biotechnologies. Cette méthode repose sur la fusion d'un lymphocyte B murin normal produisant un seul anticorps, avec une cellule myélomateuse murine se reproduisant à l'infini et ne sécrétant pas d'anticorps. La fusion ainsi façonnée produit un hybridome immortel capable de produire un anticorps monoclonal, ou plus exactement une immunoglobuline G unique dirigée contre un épitope unique (déterminant antigénique à la base de la réponse immunitaire spécifique) (7).

1.1.1.3. Un panel de savoirs et de savoir-faire

1.1.1.3.1. Une richesse de connaissances

Les biotechnologies reposent sur une accumulation de connaissances dans le domaine des sciences de la vie. A la base de la révolution scientifique des sciences du vivant: la découverte de l'ADN et la génomique. La génomique est l'étude exhaustive des génomes, plus particulièrement l'ensemble des gènes, leur disposition sur les chromosomes et leur séquence, fonction et rôle (8). Le gène est donc l'unité d'informations composée d'un fragment d'ADN, dirigeant la transmission et l'expression d'un caractère donné. La fonction d'un gène est simple, contrairement à celle de son produit : les protéines. Le passage gène-

protéines requiert deux étapes que sont la transcription (passage ADN → ARN messenger) et la traduction (passage ARN messenger → protéine). L'analyse de la fonction d'une protéine, élément essentiel du vivant, se fait donc à plusieurs niveaux, moléculaire et biologique. Il est alors nécessaire de considérer non seulement la génomique, mais également la post-génomique, étudiant l'expression d'un gène et sa traduction en protéine. Dans ce sens se sont développées deux disciplines recouvrant le passage du statique (génome) au dynamique (protéine) : la transcriptomique (étude des ARN messagers) et la protéomique (étude des protéines et de leurs modifications post-traductionnelles) (5).

Le vivant est très complexe, sa compréhension l'est tout autant. Elle requiert donc un grand arsenal de disciplines permettant une exploration du vivant et des ses interactions à tous les niveaux : moléculaires, cellulaires... Les biotechnologies sont ainsi fondées sur une multidisciplinarité et des avancées technologiques de pointe en biochimie, biologie moléculaire, génétique moléculaire, biologie cellulaire et microbiologie notamment. La multidisciplinarité est une clé essentielle à la découverte de nouveaux biomédicaments, dans le sens où les champs de la science mis en œuvre sont variés et convergents vers la biologie. Ainsi, les mathématiques deviennent un outil de création et de calcul de modèles expérimentaux ; la physique et la chimie sont employées pour concevoir des molécules « drugables » (implique que l'activité modélisée en laboratoire peut être transposée dans la pratique médicale) (9).

1.1.1.3.2. L'intégration des connaissances : la bio-informatique

La bio-informatique est la combinaison de l'informatique et de la biologie. Elle comprend l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'acquisition et à l'interprétation de l'information génétique. Grâce à cette nouvelle discipline, l'information massive générée par la connaissance du vivant peut être gérée, analysée et intégrée.

Véritable clé de la génomique, la bio-informatique est un outil aux potentialités multiples. Elle est indispensable dans la reconstitution du génome à partir de millions de fragments issus d'automates de séquençage, qu'elle inscrit ensuite dans des banques de données. La bio-informatique est également l'outil de base pour extraire et analyser l'information contenue dans ces banques de données. Quatre approches sont envisageables autour de la bio-informatique et des biotechnologies :

- Une première approche consiste à rechercher l'information détenue dans le génome, partant du niveau le plus simple, celui des gènes, au niveau le plus global, prenant en compte l'ensemble des signaux établis dans l'environnement cellulaire.
- Une seconde approche utilise la méthode des comparaisons, consistant en une étude comparative de séquences biologiques.
- Dans une troisième approche, on cherche à concevoir le vivant dans sa globalité. Les données dynamiques issues du transcriptome et du protéome sont ainsi analysées, prenant en considération les nombreuses interactions dynamiques existant entre les biomolécules déterminant la fonction biologique.
- Enfin, la quatrième méthode et la moins établie vise à modéliser une cellule. Pour cela, la modélisation est appliquée à ses fonctionnements et dysfonctionnements, en considérant à la fois le génome et ses interactions (5).

Ainsi, les biotechnologies reposent sur la complexité d'une approche à la fois multiple et intégrative, mimant la complexité du vivant et de ses interactions au sein de réseaux moléculaires et cellulaires.

1.1.1.3.3. Des outils technologiques transformant la connaissance en produits et procédés

Les biotechnologies ont connu un véritable essor grâce au rayonnement de leurs applications, rendues possibles par l'intervention d'outils technologiques. Outre le foisonnement des connaissances sur le vivant et l'intégration de ces connaissances par la bio-informatique, les outils technologiques que nous allons développer ont permis aux biotechnologies de transformer l'ensemble de ce savoir intégré en produits, procédés et services.

- Les biopuces

Les puces à ADN ou puces à protéines ont apporté de nouvelles approches d'acquisition rapide d'un grand nombre d'informations biologiques. Elles reposent sur une technologie multidisciplinaire alliant la micro-électronique, la chimie des acides nucléiques, l'analyse d'images et la bio-informatique. Le principe des biopuces est basé sur un pilier de la biologie moléculaire : l'hybridation. L'hybridation moléculaire consiste en un appariement des bases de deux séquences d'ADN par complémentarité (l'adénine étant complémentaire avec la thymine, la cytosine avec la guanine).

Ainsi, une biopuce se constitue de sondes à ADN (ou à protéines) placées sur un support. Grâce aux techniques de miniaturisation, les puces permettent l'hybridation simultanée d'un important nombre de sondes sur une surface totale inférieure à 1 cm². L'automatisation des procédés permet ensuite une identification et une analyse simultanées de milliers de fragments. Les biopuces sont donc les instruments de nombreuses applications médicales et thérapeutiques : identification de cibles pour la recherche thérapeutique, diagnostics de maladies infectieuses et génétiques, pharmacogénomique (identification des gènes impliqués dans l'efficacité d'un médicament, ou de ses effets indésirables)... (8)

- La chimie combinatoire

Cet outil très performant permet de synthétiser en une seule opération plusieurs centaines de molécules. La chimie combinatoire cherche ainsi à accroître les chances de trouver une molécule active (candidat-médicament) en multipliant le nombre de molécules à l'étude. A partir d'une structure de base, toutes les variations possibles sont générées via greffe de radicaux chimiques, chaînes latérales, modifications du squelette et autres. La chimie combinatoire repose également sur des capacités de miniaturisation et automatisation. Une bibliothèque de plusieurs milliers de dérivés peut ainsi être constituée en un temps record (5).

- Le criblage à haut débit

A partir de toutes ces molécules issues notamment de la chimie combinatoire, la problématique est d'identifier lesquelles sont pourvues des propriétés biologiques les plus intéressantes. C'est alors qu'intervient le criblage à haut débit, outil capable de réaliser cette identification de milliers de molécules sur une échelle-temps très courte. Une nouvelle fois, l'outil met en œuvre une miniaturisation par les microplaques d'échantillons, et une automatisation via des robots capables de réaliser de façon simultanée et séquentielle un large éventail d'actions: dilution, pipetage, répartition des composés, agitation, incubation et lecture (5).

Finalement, la combinaison des technologies reliées à la génomique, la chimie combinatoire, les technologies de l'information et de l'automatisation engendre un accroissement significatif de la productivité de la recherche. Dans ce cadre, la génomique cherche à identifier de nouvelles cibles, et le criblage à haut débit à réaliser une sélection plus efficiente des candidats au développement. Les biotechnologies ont vocation, via le

foisonnement des technologies, à défendre une approche systématique, rationnelle et peut-être plus rapide des nouveaux produits ou nouveaux procédés (5).

1.1.2. Une science et une société basées sur l'innovation

Le moteur des biotechnologies, que l'on parle de la science ou de son application au monde industriel, est définitivement l'innovation. Dans les grandes lignes, l'innovation se caractérise notamment par un bouleversement dans la façon de concevoir le médicament, dans sa production, ainsi que par des sociétés au modèle économique novateur. Il en résulte une science et une société à la pointe de la technologie, remettant en cause les modèles du passé.

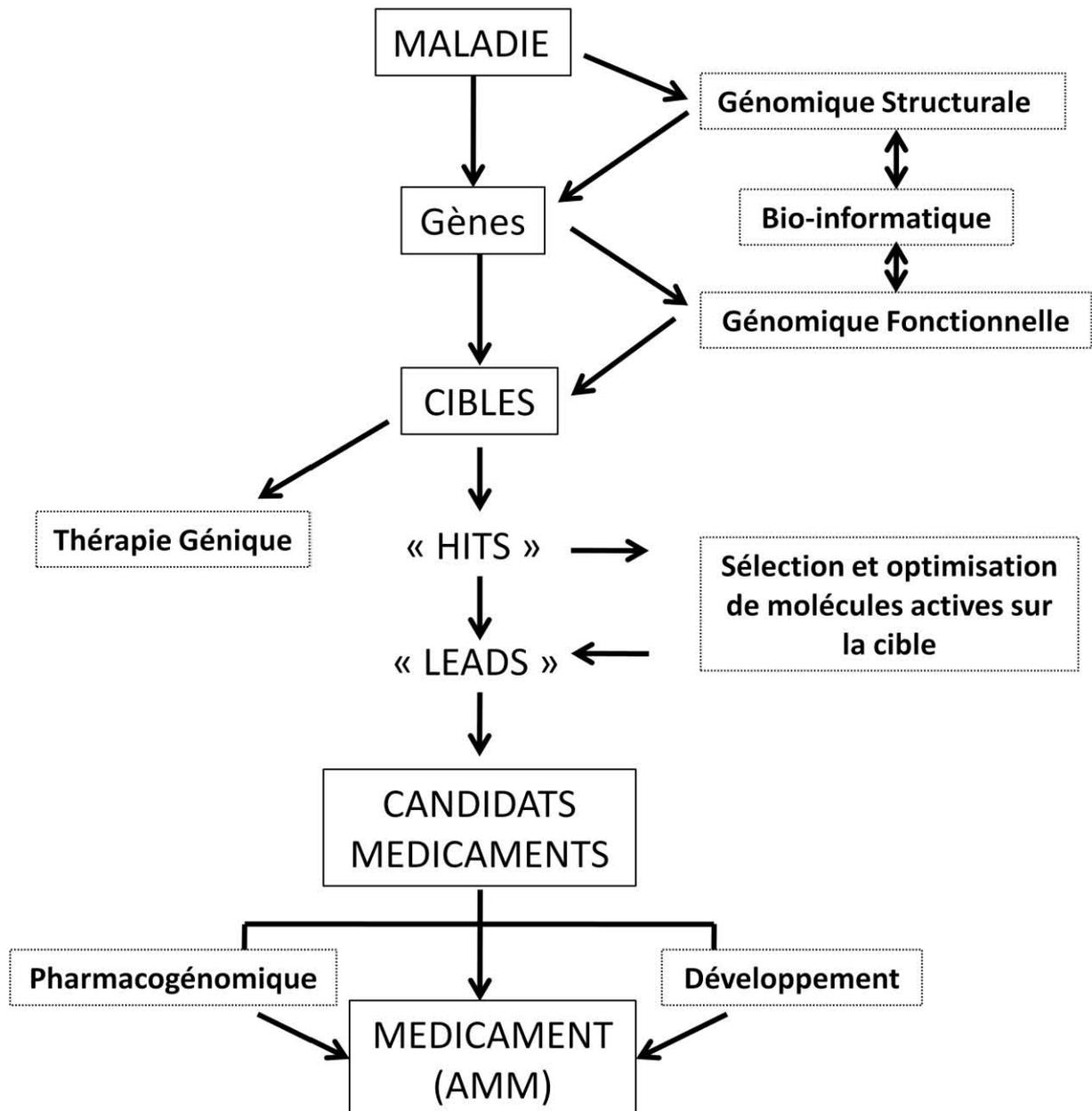
1.1.2.1. Une nouvelle conception du médicament

Tout au long du XX^{ème} siècle, l'industrie pharmaceutique était fondée sur la base de démarches de plus en plus rationnelles, employant les outils de la pharmacologie, de la chimie fine, de la biochimie et de la médecine clinique. Son principal moteur pour ses recherches fondamentales était le principe « essais erreurs », mis en œuvre par un screening relativement hasardeux. En outre, l'approche de la maladie se résumait souvent à une observation de symptômes, et la thérapie était conçue comme un traitement des symptômes générés par la pathologie. Les limites de ces conceptions sont apparues à la fin des années soixante, mimées par une baisse significative du rendement de la recherche. En 1962, 3000 molécules testées étaient nécessaires pour engendrer un nouveau médicament. En 1967, le nombre de molécules testées nécessaires s'élevait à 7000, jusqu'à 17 000 en 1993. La répercussion de cette baisse de rendement est une hausse importante des budgets affectés à la recherche ; le coût de développement d'un médicament a alors atteint le milliard d'euros (10).

Face à ces limites, un nouveau modèle remettant largement en cause celui décrit précédemment s'est construit, alimenté par l'explosion des connaissances dans les sciences du vivant et les grandes avancées technologiques associées. A l'opposé de la science de l'observation ayant dominé une grande partie du XXème siècle, cette nouvelle approche thérapeutique et médicale est une science basée sur une compréhension rigoureuse des causes de la pathologie. En effet, l'observation du vivant est désormais « zoomée » d'un niveau global à une échelle moléculaire (10). L'avènement des biotechnologies s'accompagne ainsi d'un glissement du paradigme « apprendre en faisant » à celui « d'apprendre avant de faire » (5), sous-entendant une meilleure compréhension et un meilleur contrôle des opérations conduisant à la conception d'un médicament.

Les biotechnologies ont fait émerger une démarche scientifique élaborée, sans cesse renouvelée par le flux des connaissances. Elle est souvent schématisée de la façon suivante :

Figure 1 : Une nouvelle conception du médicament



Source : Les Etudes Eurasanté, Biotechnologies et Santé

Au départ de cette démarche : la compréhension de la maladie. Le fondement de la démarche cherche à comprendre les causes de la pathologie à un niveau moléculaire, par l'étude du génome. La génomique structurale permet ainsi d'identifier les gènes responsables de la maladie, notamment à travers la réalisation d'un séquençage systématique. Suite à cette étape d'identification globale des gènes associés à la pathologie se met en place la phase de génomique fonctionnelle, cherchant à déterminer la fonction de ces gènes et les mécanismes de régulation associés, afin d'identifier la molécule cible du futur biomédicament. La cible peut être un gène humain (et/ou la protéine qu'il code) présentant un rôle critique dans le développement de la pathologie.

Une fois la cible biologique (*target*) identifiée, la démarche se poursuit par la prospection du candidat-médicament optimal, qui interagira avec cette cible afin de rétablir un mécanisme moléculaire normal. Cette étape cruciale est supportée par un criblage à haut débit permettant la sélection de plusieurs *hits* dotés d'un effet avéré sur la cible. Des biopuces peuvent également définir un panel de composés enregistrant un *hit* positif, donc susceptibles de moduler une voie biologique donnée. Une nouvelle sélection aboutit ensuite à un nombre limité (1, 2 ou 3) de candidats à fort potentiel, appelés *leads*. Cette sélection est affinée sur la base de propriétés complémentaires importantes pour le biomédicament (sélectivité, solubilité, stabilité...) Les *leads* feront l'objet d'un pré-développement, résultant finalement à un candidat-médicament unique, optimisé, prêt à être soumis au développement à travers les études précliniques chez l'animal puis les différentes phases des études cliniques chez l'Homme (1).

Cette démarche étape par étape utilise un raisonnement établi et des technologies de pointe, aboutissant à un médicament « sur mesure » cherchant à corriger le mécanisme déficient à la base de la pathologie. Ce schéma gènes → cibles → médicament innovant a un grand impact sur la spécificité et l'efficacité du produit final.

1.1.2.2. De nouvelles méthodes de production

La production de biomédicaments, également appelée bioproduction, ouvre la voie à de nouveaux procédés et offre une nouvelle ère de gloire à la biofermentation et la culture de cellules. Contrairement aux médicaments classiques produits par voie chimique, les biomédicaments sont produits à partir de cellules animales, levures, bactéries, ou par des animaux et plantes transgéniques (1).

1.1.2.2.1. Les différents systèmes de production

Le choix du système de production résulte de la nature du produit à obtenir, et d'un arbitrage entre avantages et inconvénients de chaque système de bioproduction. Dans le monde des biomédicaments, « le process fait le produit ».

D'une façon générale, 60% des biomédicaments sont produits à partir de cellules animales. Parmi ces systèmes, les plus employées sont les cellules CHO (*Chinese hamster ovary*), se prêtant très bien à la culture de masse en bioréacteurs. Les cellules CHO sont capables de synthétiser des protéines complexes de poids moléculaire élevé. Elles sont couplées à des vecteurs d'expression, bien souvent le vecteur BVP (*Bovine papilloma virus*), et permettent d'introduire et de faire exprimer des gènes humains. Les inconvénients majeurs à l'utilisation de ces cellules CHO sont leur nature fragile et le coût relatif à leur culture.

Ensuite, près de 30% des biomédicaments sont produits à partir de bactéries ou de levures. La bactérie *Escherichia coli* est la bactérie la plus utilisée pour la fabrication de protéines recombinantes, se prêtant particulièrement bien à la culture de masse en fermenteur avec un taux d'expression élevé. Du côté des levures, *Saccharomyces cerevisia* est également un hôte de choix, présentant un matériel génétique très simple et une grande capacité à fabriquer des protéines complexes. Elle permet également de réaliser des modifications post-traductionnelles souvent indispensables à la compatibilité du biomédicament. L'ensemble de ces systèmes est néanmoins désavantagé par une difficulté d'extraction des protéines produites.

Les 10% restants de biomédicaments sont produits à partir d'organismes entiers : plantes, animaux transgéniques... Ces systèmes de bioproduction permettent notamment de produire des protéines plus complexes et plus grosses, telles que les interférons, interleukines, facteurs de coagulation, hormones de croissance et hémoglobine. Ils nécessitent un lourd investissement dû aux étapes de purification et de développement.

D'autres systèmes alternatifs sont actuellement en exploration. Il s'agit plus particulièrement de couples « hôte-vecteur » nécessitant d'autres espèces de bactéries, levures, champignons, voire cellules d'insectes ou larves de vers à soie (1, 10)

1.1.2.2.2. Les équipements de la bioproduction

La bioproduction nécessite de lourdes installations, complexes et coûteuses. La culture de cellules, dans le cas des bactéries, levures et cellules de mammifères, est réalisée au sein de fermenteurs de grande capacité afin de produire les volumes de protéines nécessaires. Un fermenteur de 10 000 litres produit quelques centaines de grammes de principe actif purifié, couvrant le traitement de 20 à 200 patients pendant un an.

Dans le cas de cellules génétiquement modifiées, la multiplication cellulaire se fait tout d'abord au sein de petits bioréacteurs, puis les cultures sont transférées dans des fermenteurs de volume croissant.

Les équipements de la bioproduction nécessitent un investissement estimé entre 250 et 400 millions d'euros. Quatre à six ans sont requis pour construire une unité de bioproduction industrielle de 50 000 litres (1, 10).

1.1.2.2.3. Les enjeux de la bioproduction

Contrairement à la production des médicaments classiques par voie chimique, la bioproduction requiert des compétences bien spécifiques et un niveau élevé de qualification. Par ailleurs, les problématiques autour de la bioproduction sont nombreuses :

- D'un point de vue intrinsèque aux caractéristiques du produit, la problématique de la reproductibilité d'une usine à une autre est majeure.
- Les mises au point des systèmes d'expression en premier lieu, des procédés de production en second lieu et des procédés de formulation en dernier lieu, engagent des délais de conception très importants, de l'ordre de 6 à 9 ans. Cette importance dans les délais est à mettre en relation avec les coûts à engager.
- Comme dit précédemment, la bioproduction est source d'un grand investissement en termes d'équipements ; les coûts de fonctionnement sont également importants, estimés entre 80 et 120 millions d'euros.
- Le rendement de la bioproduction est généralement faible, ceci étant directement lié à la délicatesse de certaines étapes. Il faut compter plusieurs semaines pour la production et la purification, et rajouter les semaines de contrôle de la sécurité d'emploi du principe actif.

- Le cycle de production est long (3 mois), et trois semaines de « mise à blanc » sont nécessaires avant de produire une nouvelle ligne.

En outre, la bioproduction est un ensemble complexe intégrant des technologies et des équipements de pointe, et introduisant un grand nombre de problématiques. La production de biomédicaments représente un challenge technologique, mais également un grand enjeu économique et stratégique (10).

1.1.2.3. De nouvelles thérapies d'avenir

1.1.2.3.1. Positionnement sur des aires thérapeutiques d'enjeu majeur

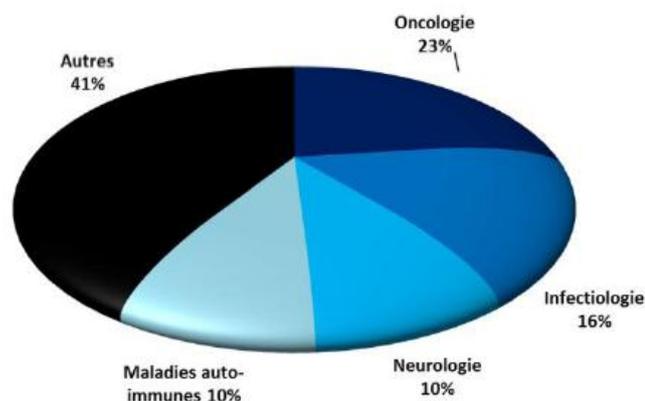
Les biomédicaments sont des produits innovants issus d'un schéma de conception et d'une bioproduction en rupture avec le modèle du médicament classique. Il s'agit de traitements de plus en plus ciblés et adaptés à un patient donné, selon le concept de « médicament sur mesure », et de techniques thérapeutiques de plus en plus précises cherchant à corriger la déficience à sa source. Les biomédicaments apportent ainsi de nouvelles réponses thérapeutiques à de lourdes pathologies à forts besoins médicaux.

Ainsi, les sociétés de biotechnologie interviennent essentiellement dans quatre domaines thérapeutiques :

- La cancérologie,
- Les maladies infectieuses,
- Les maladies du système immunitaire,
- Les maladies du système nerveux central.

En France, les biomédicaments se répartissent dans ces différents axes thérapeutiques selon les proportions suivantes (données de 2010):

Figure 2 : Répartition des aires thérapeutiques ciblées par les biomédicaments



Source : LEEM, Observatoire 2011 des biotechnologies de santé en France

Ces pathologies lourdes et complexes présentent encore de nombreux besoins thérapeutiques non satisfaits auxquels essayent de répondre les nouveaux biomédicaments.

1.1.2.3.2. Les principales classes de biomédicaments

1.1.2.3.2.1. Les protéines thérapeutiques

Au sein des aires thérapeutiques précédemment énoncées, certaines pathologies sont directement reliées à une protéine déficiente ou présente en quantité insuffisante dans l'organisme. Les protéines thérapeutiques permettent de remplacer ou de compléter une production déficiente ou inexistante d'une protéine naturelle. Avant le recours à la technique de l'ADN recombinant et à la conception de protéines recombinantes, les protéines thérapeutiques étaient directement issues des tissus ou liquides organiques (sang, urine, placenta) d'origine animale ou humaine. La biotechnologie a permis ainsi de contourner les éventuels problèmes de contamination et d'approvisionnement, et d'accéder à une production industrielle fiable et contrôlée de protéines.

A l'heure actuelle, plus de cinquante protéines thérapeutiques sont sur le marché du médicament, et plus d'une centaine en développement, destinées aux traitements de pathologies dans les domaines de la cancérologie, de la rhumatologie, de l'immunologie, de l'endocrinologie et de la virologie (1). Cette catégorie regroupe un grand nombre de biomédicaments, parmi lesquels :

- **Les facteurs de croissance**, indiqués dans le traitement de l'anémie, des désordres hématologiques et de certains effets secondaires de la chimiothérapie,

- **Les hormones**, longtemps issues de l'extraction de tissus humains ou animaux. Ces protéines peuvent à présent être produites par des techniques biotechnologiques, gagnant à la fois en sécurité et en rendement.
- **Les cytokines**, protéines au rôle majeur dans le mécanisme immunitaire. Il s'agit de véritables « messagers » aux fonctions de facteurs de croissance, d'involution et de défense au sein de l'organisme. Les cytokines regroupent les interférons et interleukines, et sont indiquées dans le traitement des maladies auto-immunes, de l'hépatite C et de certains cancers.
- **Les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques**, parmi lesquels les facteurs de coagulation dans le traitement de l'hémophilie.
- **Les enzymes recombinantes, enzymes thérapeutiques ou de remplacement**, indiquées dans le traitement de maladies génétiques. Ces maladies affectent une dizaine de milliers de personnes dans le monde, et l'accès à des traitements pour ces patients est favorisé depuis la création du statut de « médicament orphelin » (10).

1.1.2.3.2.2. Les anticorps monoclonaux

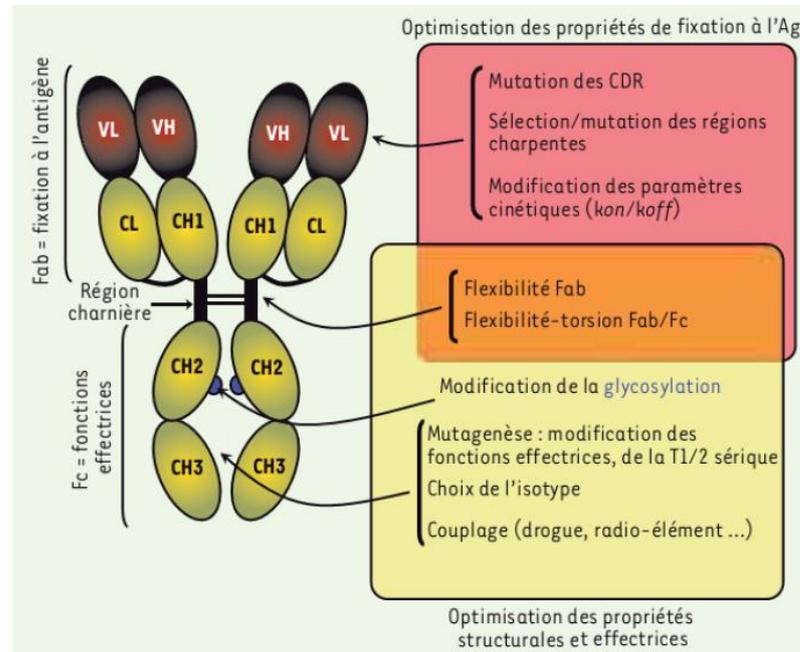
Les anticorps monoclonaux représentent la plus grande classe des biomédicaments, vecteurs de grandes avancées d'un point de vue biologique comme technologique. D'une façon générale, les anticorps sont des molécules d'immunoglobulines (Ig) présentant une séquence spécifique d'acides aminés, leur permettant d'interagir sélectivement avec l'antigène (Ag) à l'origine de leur synthèse par les lymphocytes B (les plasmocytes en particulier) (7). Un anticorps monoclonal, mAb pour *monoclonal antibody*, est un anticorps « pur » dont les extrémités sont capables de ne reconnaître qu'un seul motif moléculaire antigénique (épitope) sur un antigène donné (1).

La structure des mAb est essentielle à la compréhension de leur mode d'action. On distingue deux entités topologiques reliées aux fonctions de fixation à l'Ag et d'induction de fonctions effectrices :

- La région Fab (*Fragment antigen binding*) présentant des domaines variables à son extrémité : VH et VL
- La région Fc (*Fragment cristallisable*)

Les mAb sont constitués, comme tout Ig, de deux chaînes lourdes (H) et deux chaînes légères (L) (7). Ils sont représentés schématiquement de la façon suivante :

Figure 3 : Structure et organisation des anticorps monoclonaux



Source : LEEM, Biomédicaments en France : état des lieux 2011

Le paratope du mAb est la zone d'interaction avec l'épitope de l'Ag, localisé au niveau des domaines VH et VL. Les CDR définissent les régions hypervariables du paratope, déterminant la complémentarité du mAb avec l'Ag. L'ensemble des anticorps peuvent lier une grande diversité d'antigènes, mais un mAb donné ne reconnaîtra qu'un seul épitope donné (7).

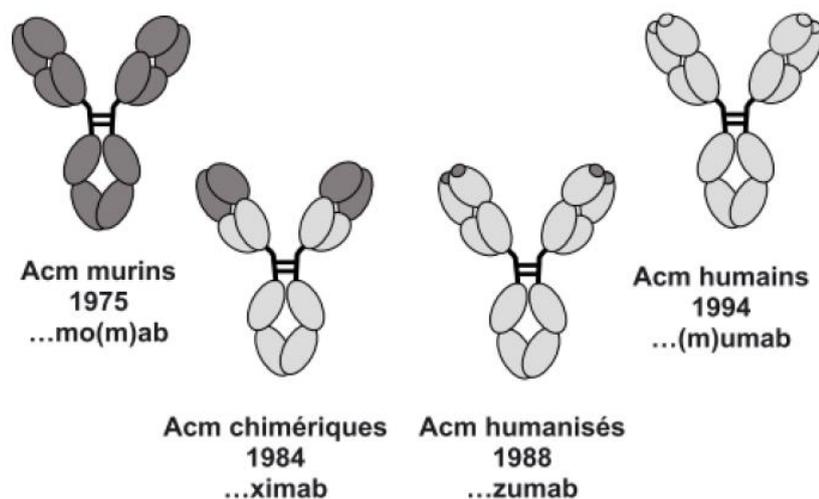
L'utilisation des anticorps monoclonaux en tant que médicaments repose sur l'exploitation d'un index thérapeutique, correspondant au rapport de la dose maximale tolérée sur l'effet thérapeutique. Ce rapport est fondamentalement favorable, du fait de l'innocuité de l'anticorps sur les tissus et les molécules saines de l'organisme. Cette spécificité exceptionnelle des anticorps trouve son application dans la neutralisation des agents infectieux, des cellules cancéreuses et des protéines actives à potentiel pathogène.

Les premiers mAb fabriqués dans les années 1975 étaient d'origine murine, et présentaient de nombreux inconvénients. En effet, ces anticorps étaient reconnus comme étrangers par l'organisme humain, induisant ainsi une réponse immunitaire HAMA (*Human*

Anti-Mouse Antibodies). Cette réponse pouvait être importante, et de ce fait réduire l'efficacité thérapeutique du mAb en plus d'engendrer occasionnellement des manifestations par hypersensibilité de type 1 (allergie immédiate) ou de type 3 (génération de complexes immunocirculants). Dans un second temps ont été conçus des anticorps chimériques, composés de régions C d'origine humaine et de régions V murines. Ces mAb, de proportion deux tiers humain et un tiers murin, présentaient une plus grande stabilité, néanmoins une encore trop fréquente réponse HAMA. L'étape suivante dans la conception des mAb a avancé toujours plus loin dans la précision, en proposant des anticorps humanisés. La séquence des acides aminés de ces mAb était environ à 95% d'origine humaine, contenant uniquement les régions CDR d'origine murine. Toutefois, des réactions d'immunogénicité dirigées contre ces mAb ont été observées. Ceci a conduit à l'élaboration d'anticorps monoclonaux « de dernière génération », contenant uniquement des séquences humaines et dotés de la spécificité et de l'affinité propres aux mAb. Ces *fully human* mAb représentent un large potentiel thérapeutique et de belles promesses dans le traitement de lourdes pathologies aux besoins non satisfaits.

Cette évolution des mAb vers une forme de plus en plus humanisée est illustrée dans la figure suivante :

Figure 4 : Evolution des degrés d'humanisation des anticorps monoclonaux



Source : LEEM, Biomédicaments en France : état des lieux 2011

Les domaines thérapeutiques concernés par les mAb sont en grande partie la cancérologie et les maladies inflammatoires et auto-immunes chroniques. En cancérologie, les mAb peuvent être utilisés selon trois mécanismes différents :

- Des mAb liés à une molécule toxique jouent le rôle de vecteur, se chargeant d'amener la toxine au voisinage immédiat de cellules cancéreuses.
- D'autres mAb ont pour fonction de provoquer une réaction de type ADCC (*antibody-dependent cellular toxicity*), en se liant à la surface d'une cellule tumorale, entraînant le recrutement de cellules immunitaires effectrices dotées d'une activité cytotoxique.
- La liaison d'un mAb à une cellule cancéreuse peut engendrer l'inactivation d'une fonction vitale de cette cellule.

En ce qui concerne les maladies inflammatoires chroniques ou certaines maladies auto-immunes, les mAb deviennent des acteurs thérapeutiques majeurs. A titre d'exemple, les mAb peuvent inactiver des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF (*tumor necrosis factor*), ou l'IL17.

Ainsi, les mAb thérapeutiques représentent une grande réussite commerciale et un bel avenir dans le traitement de nombreuses pathologies. Depuis le premier anticorps monoclonal approuvé en 1986, l'OKT3 toujours employé comme immunosuppresseur dans les rejets de greffe, les mAb représentent aujourd'hui plus de 50% des biomédicaments outre-atlantique (11).

1.1.2.3.2.3. Les vaccins

Historiquement, le vaccin représente la première solution thérapeutique ou préventive issue de la biologie. Les premiers vaccins sont conçus à partir d'un virus ou d'une bactérie inactivée ; d'organismes responsables de la pathologie dont la virulence a été atténuée ; d'une toxine inactivée ; de protéines membranaires ou de composants d'un organisme étranger. Les avancées de la biologie moléculaire et l'avènement des biotechnologies ont conféré une nouvelle dimension aux vaccins.

Ainsi, de nombreux vaccins thérapeutiques sont actuellement en développement, et trouvent majoritairement leurs applications dans le domaine de la cancérologie. Ce nouveau type de vaccination consiste à induire une réponse immunitaire spécifique contre un

constituant, entraînant la production de « cellules tueuses » capables de détruire la cellule cancéreuse. En plus de la réaction spontanée de l'organisme, la vaccination thérapeutique engendre le développement d'une réponse « mémoire », clé d'une réaction immunitaire établie sur la durée.

Les vaccins recombinants sont conçus grâce à l'approche du génie génétique, permettant l'insertion unique de l'antigène du virus dans le système du vaccin, source de grande précision au niveau de ses caractéristiques intrinsèques. Des vaccins de plus en plus complexes sont fabriqués, susceptibles d'immuniser le patient contre plusieurs antigènes en même temps (10).

1.1.2.3.2.4. La thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire s'assimile à une véritable « greffe de cellules », consistant à administrer des cellules à un patient dans le but de prévenir, atténuer ou traiter une pathologie. Il peut s'agir d'une greffe autologue si les cellules proviennent du patient lui-même, ou d'une greffe hétérologue si la source est un autre patient. Dans tous les cas, une fois prélevées, les cellules sont sélectionnées, modifiées et/ou traitées *in vitro*, puis seulement réinjectées.

La thérapie cellulaire trouve ses applications en oncologie, dans les maladies neuromusculaires, des pathologies telles que infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou cirrhose, responsables de destructions cellulaires voire tissulaires, ou de façon plus globale dans la restauration des fonctions d'un tissu ou organe altéré par la maladie, un accident, le vieillissement (1).

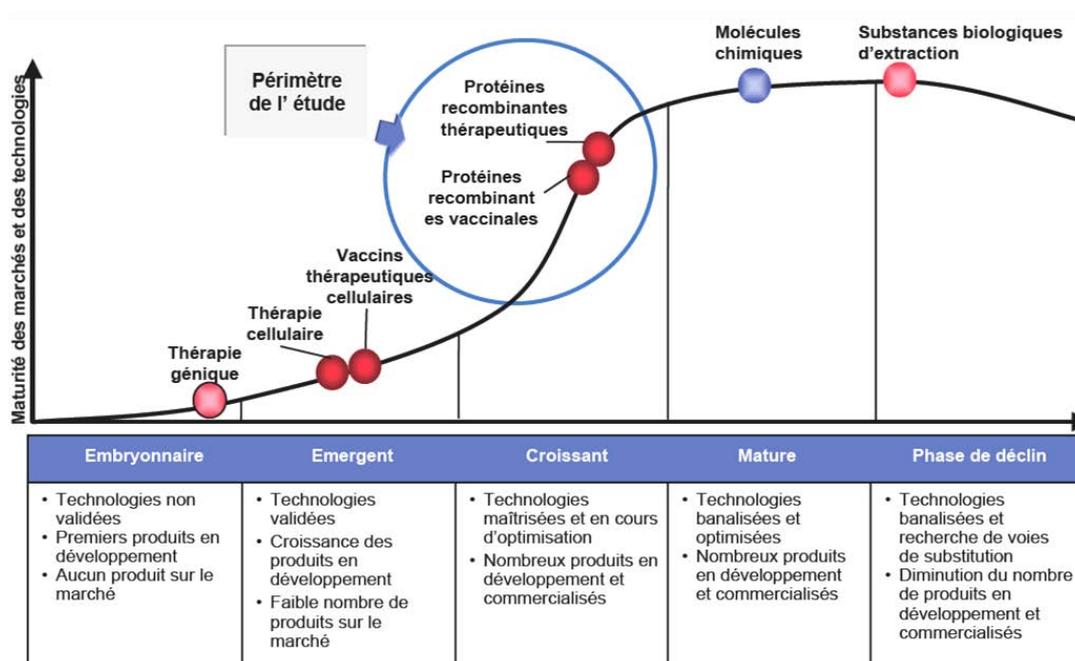
1.1.2.3.2.5. Vers la thérapie génique

La thérapie génique désigne une approche thérapeutique consistant à introduire un gène dans la cellule du patient, afin de le substituer aux gènes déficients ou permettre l'expression d'une protéine d'intérêt thérapeutique pour le patient. Pour ce faire, le gène sain est introduit dans le noyau de la cellule via un vecteur adapté. Apparue dans les années 1960-1970 puis mise au point dans les années 80, les recherches relatives à la thérapie génique sont partiellement validées ; quelques premiers produits sont en développement, mais aucun n'est déjà sur le marché. Les applications concernent en premier lieu les cancers, suivies des maladies cardiovasculaires, des maladies monogéniques, des pathologies infectieuses et des maladies neurologiques. Bien que les risques potentiels à moyen et long terme de ce « gène

médicament » soient peu connus, il constitue néanmoins un réel espoir validé cliniquement dans le traitement de pathologies graves. (1)

L'ensemble des grandes familles de traitement est représenté sur la figure suivante, selon le degré de maturité qu'elles ont atteint. La courbe de maturation s'étend des substances biologiques d'extraction, anciennes thérapies au profil de sécurité très bas, aux thérapies géniques embryonnaires, véritables espoirs pour les traitements de demain. D'une façon générale, les biomédicaments se placent à des degrés de maturation émergents à croissants, représentant un grand potentiel de développement et un vaste panel de traitements d'avenir.

Figure 5 : Degrés de maturation des marchés pharmaceutiques et technologies



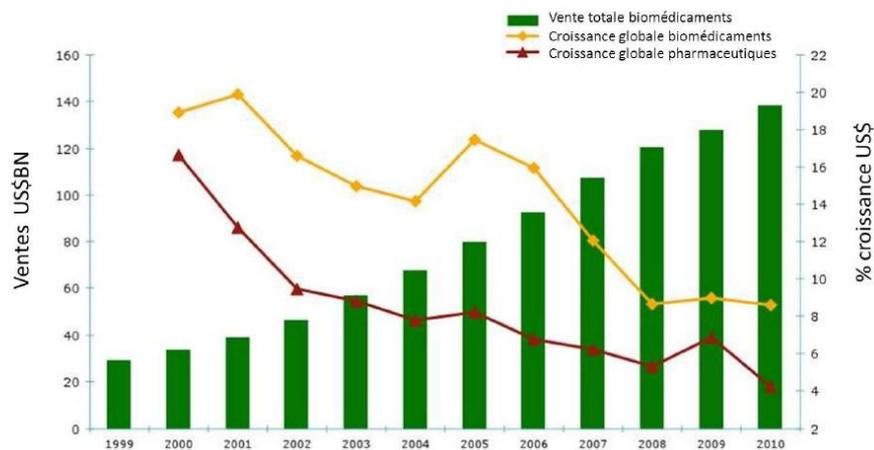
Source : LEEM, Biomédicaments 2010 : optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique

1.1.2.3.3. Données économiques des biomédicaments

L'industrie de la biotechnologie a un peu plus de trente ans. Jeune industrie dynamique à la pointe de la technologie, elle est la source de près de 250 médicaments innovants commercialisés qui ont permis de traiter quelques 350 millions de patients. Avec un portefeuille de produits en développement dépassant les 1000 molécules, il est admis aujourd'hui que 50% des traitements de demain seront des biomédicaments. L'innovation biologique prend peu à peu l'avantage sur l'innovation chimique (1).

En termes d'économie du biomédicament, le produit de la vente des traitements innovants est en constante progression. Ils maintiennent une croissance supérieure à celle de l'industrie pharmaceutique au niveau mondial. Néanmoins, le nombre d'enregistrements de biomédicaments s'essouffle nettement depuis 2004-2005. L'ensemble de ces données est représenté sur le graphique suivant :

Figure 6 : Marché des biomédicaments dans le monde

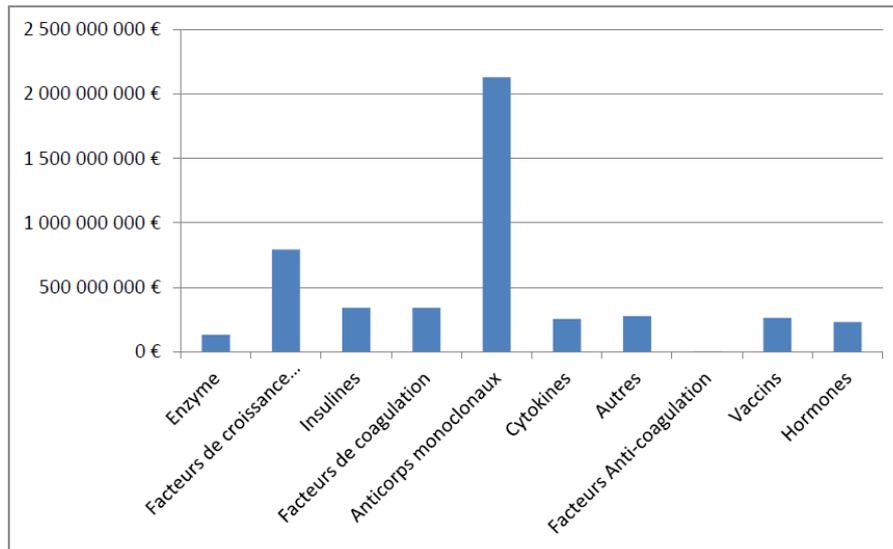


Source : LEEM, Biomédicaments en France : état des lieux 2011

Parmi ces ventes à l'échelle mondiale, 60% sont d'origine américaine. Le marché du biomédicament en Europe se partage entre cinq acteurs principaux : l'Allemagne, le France, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni. Bien que dynamique, le marché européen n'apporte que 15% des nouveaux biomédicaments à l'échelle planétaire, face aux entreprises suisses qui développent à elles seules 10% du marché (12).

En France, pour l'année 2011, les biomédicaments représentaient un chiffre d'affaires de presque 4,8 milliards d'euros, répartis par classe thérapeutique dans les proportions suivantes :

Figure 7 : Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe thérapeutique (octobre 2010 à octobre 2011)



Source : LEEM, Biomédicaments en France : état des lieux 2011

En France, mais fait généralisable à l'échelle mondiale, les anticorps monoclonaux dominent les autres classes thérapeutiques de biomédicaments. Depuis le développement des mAb *fully human*, cette classe thérapeutique est le reflet d'une belle réussite de la biotechnologie, fournissant un produit d'une efficacité et d'une sécurité toujours plus importantes. Les mAb représentent de grandes promesses thérapeutiques, tout comme de nombreuses classes de biomédicaments tournés vers l'innovation et le patient.

1.1.2.4. Un nouveau modèle économique

De la science à la société, la biotechnologie est synonyme d'innovation, en complète rupture avec le schéma de la molécule chimique et de la grosse industrie pharmaceutique. Alors que l'industrie pharmaceutique est fondée sur un modèle de R&D directement financé par le reversement d'en moyenne 15% de son chiffre d'affaires, le modèle de la société de biotechnologie est basé sur l'investissement externe d'une idée innovante issue d'une source entrepreneuriale (4).

Les sociétés de biotechnologie sont en grande majorité des « jeunes pousses », *start-ups* ou PME constituant un ensemble de jeunes entreprises innovantes. Ces sociétés s'engagent dans la conception d'un ou plusieurs produits pharmaceutiques de rupture, dont le développement peut se caractériser en trois termes : long, coûteux et risqué. Le développement de ces produits nécessite une importante capitalisation. Le mode de

financement le mieux adapté aux sociétés de biotechnologie est l'apport en fonds propres (5). Les jeunes entreprises innovantes suivent alors un cycle de financement spécifique, partant d'un financement initial par les *Business Angels*, se poursuivant par le capital-risque, relayé ensuite par les acteurs industriels. Le cycle de financement d'une biotechnologie est développé dans le 1.1.3.

Afin de convaincre les différents investisseurs tout au long du cycle, la société de biotechnologie doit sans cesse prouver son potentiel de création de valeur, en présentant son *business model* modélisant la phase de commercialisation. Il existe trois types de *business model* :

- *Business model produit*, cherchant à mettre un produit sur le marché.
- *Business model service*, mis en œuvre sous forme de prestations ou sous forme de mise à disposition de plateformes technologiques. Dans ce cas, les revenus sont produits par des contrats de prestation.
- *Business model mixte* intégrant les deux business model précédemment cités. Il permet de générer rapidement des revenus sur la base de services, tout en mettant en avant une activité créatrice de valeur (produit) (5).

Afin d'accéder à des fonds tout au long du cycle de financement, il est essentiel que la société de biotechnologie valorise ce business model et apporte des preuves conséquentes de maîtrise des risques et a fortiori de sa pérennité.

1.1.3. L'approche financière des sociétés de biotechnologie

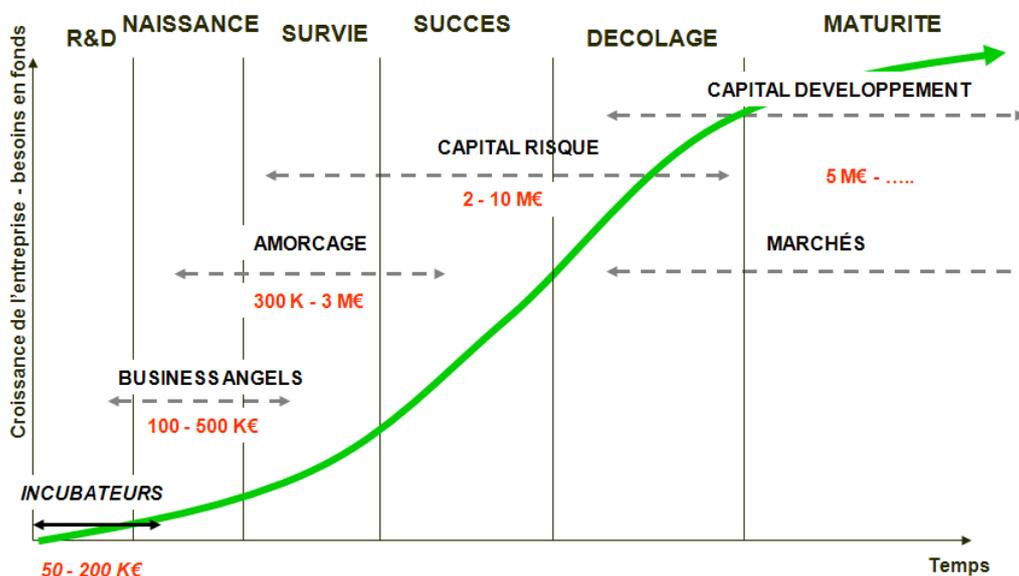
Les sociétés de biotechnologie sont des structures complètement dépendantes de financements externes, de leur création à leur développement le plus avancé. L'apport en fonds propres par des investisseurs privés est donc le mode de financement le plus adapté à ces jeunes entreprises innovantes. Ce financement a néanmoins besoin d'être consolidé : c'est le rôle des aides publiques, ayant également un grand rôle dans le développement financier d'une société de biotechnologie (5).

1.1.3.1. Les acteurs du financement privé

Les outils de financement sont nombreux et évolutifs en fonction du niveau de développement de la société. Le processus de recherche de financement est long et laborieux, et doit soutenir une stratégie claire et ambitieuse de la biotechnologie.

La « chaîne » du capital investissement est communément représentée selon le modèle suivant :

Figure 8 : Chaîne de financement des sociétés de biotechnologie



Source : CDC Entreprises, PME innovantes et capital-risque, 16^{ème} séminaire R.E.P.E.R.E.S. « Financement de l'innovation »

1.1.3.1.1. Le financement initial

Les investissements relatifs à l'amorçage se concentrent dans les premiers mois qui suivent la création de la société. Ils permettent à la *start-up* de rassembler une première somme habituellement comprise entre 0,5 et 1 million d'euros, pouvant atteindre des montants supérieurs. Cette phase est habituellement précédée d'un stade de pré-amorçage, permettant de contenir les investissements de faisabilité, souvent fournis par les incubateurs.

Un acteur important à la phase d'amorçage est le *business angel*. Il s'agit d'une personne physique, choisissant d'investir son propre argent dans une entreprise. Le rôle du *business angel* ne se limite pas à ce cadre financier. Jugeant l'entreprise à fort potentiel, il lui apporte ses compétences, son expérience, son réseau professionnel et son temps. Le *business angel* est un guide majeur dans la phase cruciale de démarrage d'une société de biotechnologie (5).

1.1.3.1.2. Le capital-risque

Une fois la société bien engagée dans son business model, le financement est réalisé auprès des capitaux-risqueurs selon des « tours de table » successifs. A ce stade, la société présente déjà les caractéristiques suivantes :

- Une équipe dirigeante avec une expérience industrielle préalable,
- Une plateforme technologique supposant un large potentiel de projets de produits,
- Des preuves de pérennité de son activité,
- Un financement alternatif qui puisse permettre une sortie de fonds (5).

Les capitaux-risqueurs ne se limitent pas à un rôle financier mais procurent également des aides, conseils, et réseaux. Leur objectif est d'assurer un retour sur investissement avec un multiple de quatre à six. La maximisation du retour s'appuie sur la qualité de l'équipe managériale, un ciblage des technologies de rupture et une propriété intellectuelle solide (13). La sélection du projet par le capital-risqueur dépend également du taux de rentabilité interne espéré. Ce taux est lui-même conditionné par le mode de « sortie » du capital-risqueur : la vente de l'entreprise à une autre entreprise plus mature (sortie industrielle) ou l'introduction de la société innovante en bourse (sortie boursière). La sortie boursière est généralement plus risquée que la sortie industrielle, du fait que la réalisation des plus-values devient liée au prix des actions. Néanmoins, la sortie boursière reste plus valorisante pour le capital-risqueur (14).

Aux Etats-Unis, une clé au succès de l'émergence des biotechnologies est l'association du financement par le capital-risque et par le marché boursier. De ce point de vue, les biotechnologies françaises ont un sérieux retard s'expliquant par le faible nombre d'entrées en bourse. En termes de capital-risque, les Etats-Unis dominent très clairement le paysage européen.

En France, la véritable émergence du capital-risque remonte à la seconde moitié des années 90. Jusqu'alors, les investisseurs étaient très réticents à investir dans les entreprises innovantes du fait de l'envergure des risques associés. A cette nouvelle ère, les investisseurs ont commencé à investir dans ces entreprises, tout en se focalisant sur des projets de grande taille, leur assurant un délai de rendement relativement court. Les fonds investis en France ont ensuite connu une forte croissance, jusqu'au franchissement de la bulle Internet dans les années 2000 et ses 3,039 milliards d'euros investis. A l'éclatement de cette bulle, le capital-risque sur l'ensemble des secteurs innovants en haute technologie a chuté de plus de 40%,

pour atteindre 1,281 milliards d'euros en 2001. Les investissements en biotechnologie ont suivi ces fluctuations mais de manière tempérée (14).

1.1.3.1.3. Les acteurs industriels

Face au nouveau paradigme de l'innovation, les sociétés de biotechnologie apportent de nouvelles compétences à l'industrie pharmaceutique, mais n'ont pas les ressources nécessaires au développement des produits jusqu'à leur mise sur le marché. Dans ce cadre, les accords avec l'industrie pharmaceutique permettent à la société de biotechnologie de renforcer son financement et d'optimiser le développement de leurs produits.

Quatre types d'alliances stratégiques sont établis :

- **L'alliance de complémentarité** reliant une société de biotechnologie développant des programmes de recherche et l'industrie pharmaceutique qui prend en charge le développement de la molécule résultante.
- **L'alliance de recherche** entre une industrie pharmaceutique et une société de biotechnologie, basée sur le partage et la mise en commun de connaissances spécifiques, savoir-faire et équipements afin d'optimiser un projet long et risqué.
- **Le *licensing***, permettant à une industrie pharmaceutique d'exploiter une molécule dont la société de biotechnologie est propriétaire. La contrepartie financière est décomposée en *upfront*, correspondant à un paiement forfaitaire à la signature du contrat ; des *milestones*, redevances payées par le licencié (industrie pharmaceutique) lors de l'atteinte de certaines étapes de développement par le concédant (société de biotechnologie) ; et éventuellement des *royalties*, dont le montant est proportionnel au chiffre d'affaires généré par le produit ou au nombre d'unités produites.
- **Le consortium de recherche**, élaboré autour d'une thématique ou pathologie définie (5).

Outre ces alliances, une industrie pharmaceutique peut préférer l'acquisition complète de la société de biotechnologie. Le procédé de fusion-acquisition (M&A pour *Mergers and Acquisitions*) constitue une des deux « sorties » possibles du capital-risqueur. En Europe, 66% des sorties se font par M&A (13). En effet, la consolidation du secteur de l'industrie pharmaceutique se traduit par l'acquisition de sociétés de biotechnologie venant renforcer leur positionnement stratégique. Afin de ne pas réaliser par une M&A un transfert de l'intégralité

du risque scientifique de la société de biotechnologie, les acquéreurs utilisent l'*earn-out*, défini comme un complément de prix constituant un bouclier efficace au risque. Les clauses d'*earn-out* sont ainsi utilisées en vue de minimiser les risques financiers à l'acquisition, en la rapportant à une atteinte d'objectifs. Toute la négociation portera d'une part sur le pourcentage que cet *earn-out* représente par rapport à la valorisation totale de la société, et d'autre part sur les conditions à atteindre (*milestones*) pour que ce prix conventionnel soit effectivement dû. Contrairement aux opérations de M&A au sein de secteurs moins innovants, l'*earn-out* appliqué à des acquisitions de sociétés de biotechnologie représente un pourcentage significatif (15).

1.1.3.1.4. L'entrée en bourse

La seconde « sortie » envisageable par le capital-risqueur est l'introduction en bourse de la société de biotechnologie (IPO pour *Initial Public Offering*). La sortie boursière est bien plus développée aux Etats-Unis qu'en Europe. L'année 2010 a été particulièrement glorieuse dans le domaine des IPO américaines, avec au total 18 opérations pour \$ 1283 millions levés. En Europe, pour la même année, les \$ 230 millions ont été levés grâce à neuf IPO, dont sept en France (Neovacs, Deinove, AB Science, IntegraGen, Stentys, Carmat, Novagali Pharma) (16). La France s'est dotée d'un marché boursier avec des conditions d'introduction assouplies. En outre, dans ce contexte d'internationalisation, les jeunes entreprises françaises innovantes en biotechnologie ont à présent l'opportunité d'être cotées sur d'autres marchés spécialisés : le Nasdaq ou l'AIM. Cet avantage donné aux sociétés françaises ouvre des perspectives intéressantes vis-à-vis du secteur boursier.

1.1.3.2. Le financement public : rôle de l'Etat dans le développement des sociétés de biotechnologie

Parmi les facteurs qui ont joué sur la réussite des sociétés de biotechnologie américaines, le rôle de l'Etat fédéral demeure un élément majeur. Aujourd'hui encore, il reste le plus grand pourvoyeur de fonds publics pour la R&D. La part fédérale des dépenses de R&D dans les sciences de la vie représente environ 0,26% du PIB. Les Etats-Unis ne représentent pas l'unique exemple de succès où les pouvoirs publics ont fortement été associés. En Europe également, l'innovation tend à être soutenue par la politique publique ; c'est notamment le cas en France.

La première caractéristique témoignant du changement des comportements des pouvoirs publics vis-à-vis de l'innovation en France a été la mise en place d'aides de plus en plus ciblées. Ainsi, en 2004, les sciences du vivant sont apparues pour la première fois dans le budget civil de R&D, définis comme le premier objectif avec 2 344 M€ alloués sur un total de 9 221 M€. Les aides dirigées vers la biotechnologie se sont ensuite déployées sous différentes formes. Elles sont tout d'abord apparues sous forme de capital-risque, associant acteurs publics et privés ou uniquement publics. Le fond BioAm, créé en juillet 2000, réunissait des organismes de recherche publics (CNRS, INSERM, INRA) et des organismes financiers (Caisse d'Epargne...). L'objectif de l'injection de ces fonds, notamment dans les phases délicates comme l'amorçage, est d'inciter les investisseurs privés à prendre la relève.

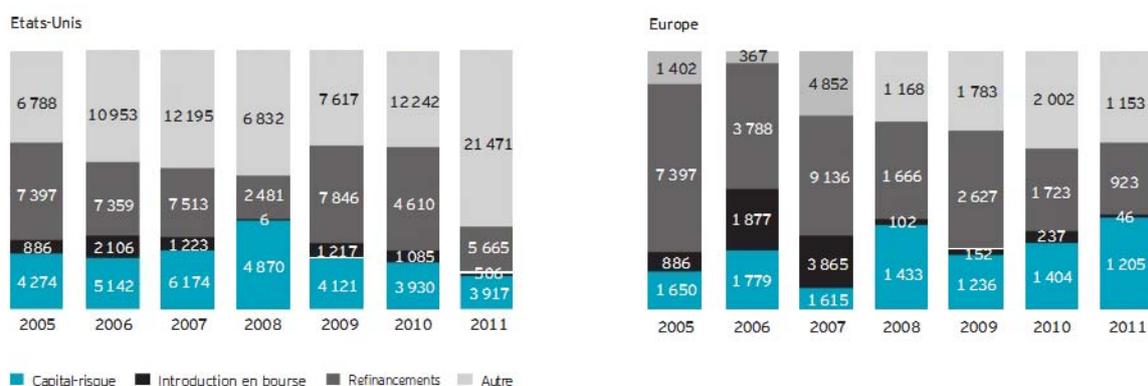
D'autre part, les pouvoirs publics français ont mis en place de nombreuses mesures incitatives depuis le début des années quatre-vingt dix, à la fois du côté de la demande et de l'offre de financement. Concernant la demande, la loi sur l'Innovation de 1999 a engendré un véritable pic de création de sociétés. Cette loi a été soutenue par la mise en place de bons de souscription destinés aux créateurs d'entreprise (1998). D'autres mesures plus récentes ont été prises en faveur des entreprises : le statut de la « Jeune Entreprise Innovante » (JEI) et le Crédit d'Impôt Recherche (loi de Finance 2004). Le statut JEI a pour objectif de réduire significativement les coûts opérationnels et fiscaux d'une PME innovante en lui faisant bénéficier d'exonérations pendant les huit ans suivant sa création (5). L'Etat a également pris des mesures fiscales pour inciter à l'investissement dans des entreprises dites « risquées ». La loi de Finance 1998 propose des exonérations d'impôts sur les investissements risqués (les contrats « DSK »). Cette loi a également instauré le report d'imposition sur les plus-values générées par l'investissement des *business angels*. Plus récemment, le Plan Innovation 2002 a proposé un statut particulier pour ces investisseurs, avec l'adoption d'un outil juridique spécifique : la « société unipersonnelle d'investissement à risque » (SUIR) (14).

L'intervention des pouvoirs publics sur le développement de l'innovation s'est également traduite par l'émergence de nouvelles formes organisationnelles. En amont, des structures d'accompagnement telles que les bio-incubateurs ont pour objectif de favoriser la création d'entreprises innovantes à partir des résultats de la recherche publique. En aval, la création du Nouveau Marché, une voie de sortie boursière des investisseurs en capital-risque. Entre ces deux bouts de chaîne coexistent différentes formes organisationnelles de soutien, notamment des organismes publics dont l'action a été renforcée : la BDPME, la CDC, OSEO.

Par exemple, en 2010, OSEO a investi près de 42 M€ pour 344 projets. Au sein de cette structure, le poids du secteur pharma-biotechnologie est de l'ordre de 10%. Le groupe OSEO réalise notamment des financements dans le cadre de programmes définis. Dans le cadre du programme ISI (Innovation Stratégique Industrielle), OSEO a financé six projets dans le secteur pharma-biotechnologie en 2010, pour un montant de 58 M€ (16). Au-delà de ces grands organismes de soutien, de nouveaux organes ont été conçus (ANR, AII), ainsi que d'autres formes considérées comme des catalyseurs potentiels de l'activité innovante : les plateformes technologiques, les pôles de compétitivité et plus largement les réseaux de recherche et d'innovation technologique (RRIT). Ces différentes formes d'organisation ont un important rôle de coordination de nombreux acteurs publics et privés, cherchant à optimiser le développement du tissu français des biotechnologies.

En conclusion, le financement des sociétés de biotechnologie est multiple, dominé par un financement privé et largement soutenu par un financement public. L'ensemble de ces modes de financement est représenté sur les graphiques ci-dessous, illustrant la répartition de chacun d'entre eux selon les années, aux Etats-Unis et en Europe.

Figure 9 : Financement des biotechnologies aux Etats-Unis et en Europe de 2005 à 2011 (par type de financement, en millions de dollars)



Source : France Biotech, Panorama des sciences de la vie 2012

1.2. Apport des sociétés de biotechnologie vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique

1.2.1. Limites et nouveaux défis de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité des plus dynamiques, consacrant une part importante de son chiffre d'affaires à la R&D (11,5% en moyenne). Le marché pharmaceutique connaît une forte croissance depuis des années, tablant à une progression annuelle de +10% en moyenne annuelle entre 1999 et 2007 (10). Toutefois, les dernières

années ont mis en scène un profond bouleversement de l'environnement pharmaceutique, générant un important ralentissement de croissance de cette industrie.

1.2.1.1. Limites de l'industrie pharmaceutique : la crise du modèle *blockbuster*

1.2.1.1.1. La fin de la protection de nombreux brevets

La dernière décennie tout comme celle à venir sont marquées par de très nombreuses chutes de brevets dans le domaine public. Les leaders pharmaceutiques mondiaux voient leurs médicaments-phares, leurs *blockbusters* (définis par un chiffre d'affaires supérieur à un milliard de dollars), perdre leur brevet d'exploitation et tomber ainsi dans le domaine public. Le corollaire à l'expiration des brevets est la montée en puissance des génériques. Le lancement d'une molécule générique engendre un différentiel de prix avec le princeps de l'ordre de 40 à 50% en France, 45% au Royaume-Uni et 70% aux Etats-Unis, ce dans les deux à cinq ans suivant l'expiration du brevet (17).

Au sein des grands groupes pharmaceutiques, ce phénomène se traduit par des chutes de chiffres d'affaires (CA) conséquentes après la mise sur le marché de génériques, de l'ordre de 90% du CA du produit générique lors des trois premiers mois aux Etats-Unis ; l'impact est moins fort en Europe, mais reste néanmoins significatif. La quantification financière liée aux pertes de brevets au sein des grands groupes pharmaceutiques est présentée dans les tableaux suivants :

Rang	Groupe	2008 (Md\$)	2015 (Md\$)	Envol (%)
1	Novartis	40,5	45,7	12,8
2	Schering-Plough	20,6	20,2	- 1,9
3	Wyeth	22,4	20,5	- 8,5
4	GSK	22,9	20,3	- 11,4
5	Sanofi aventis	29,3	24,6	- 16,0
6	Merk & Co	29,7	24,4	- 17,8
7	BMS	21,6	16,4	- 24,1
8	Lilly	20,3	15,3	- 24,6
9	Pfizer	48,6	34	- 30,0
10	Astrazeneca	31,5	18,9	- 40,0

Tableau 1 : Exposition des *big pharma* aux pertes de brevets par rapport aux revenus de base (hors impact des molécules en développement)

Source : Rapport Y. Legrain 2009, Les Biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique

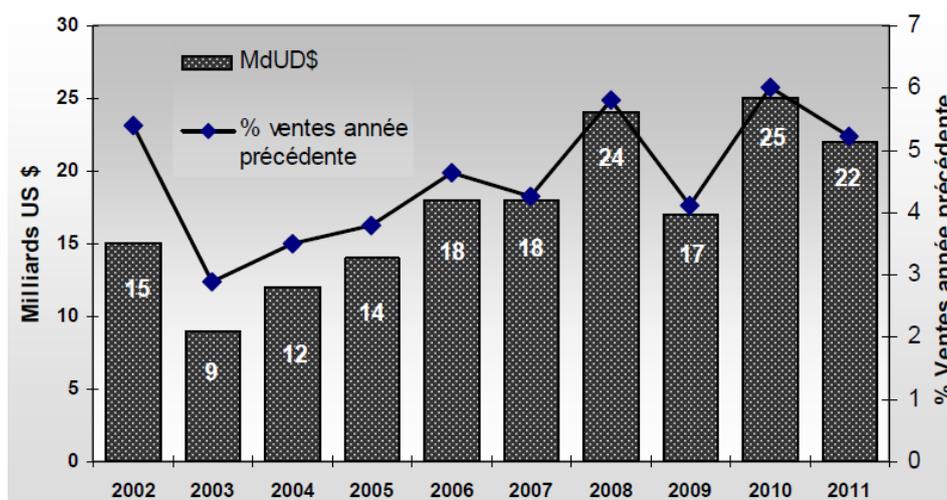
Rang	Groupe	2008 (Md\$)	2015 (Md\$)	Envol (%)
1	Novartis	40,5	50,9	25,7
2	Schering-Plough	20,6	25,7	24,8
3	Wyeth	22,4	26,8	19,6
4	GSK	22,9	23,7	3,5
5	Sanofi aventis	29,3	28	- 4,4
6	Merk & Co	29,7	26,8	- 9,8
7	BMS	21,6	17,6	- 18,5
8	Lilly	20,3	17,9	- 11,8
9	Pfizer	48,6	36,3	- 25,3
10	Astrazeneca	31,5	21,6	- 31,4

Tableau 2 : Exposition des big pharma aux pertes de brevets par rapport aux revenus globaux (y compris impact des molécules en développement)

Source : Rapport Y. Legrain 2009, Les Biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique

Entre 2010 et 2014, il est évalué que 40% du chiffre d'affaires des médicaments sous brevet seront accessibles aux génériqueurs (18). Pour la seule année 2010, les pertes de brevet de six blockbusters ont touché des revenus mondiaux de l'ordre de 19,4 milliards de dollars : Arimidex[®] et Symbicort[®] d'AstraZeneca, Advair[®] de GSK, Cozaar[®] de Merck, Femara[®] de Novartis et Taxotere[®] de Sanofi-Aventis. L'année 2011 a été marquée par la chute du brevet de Lipitor[®], premier *blockbuster* mondial du groupe pharmaceutique Pfizer. La perte en CA relative à la chute de brevets est évaluée à 30 milliards de dollars de chiffre d'affaires pour l'année 2012. Pour les années 2002 à 2011, l'impact de la perte de brevets de l'industrie pharmaceutique, en milliards de dollars, est représenté sur la figure suivante :

Figure 10 : Pertes annuelles de brevets de 2002 à 2011 (en milliards de dollars)



Source : Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi, R&D des compagnies pharmaceutiques : ruptures et mutations

1.2.1.1.2. L'assèchement du *pipeline* de l'industrie pharmaceutique

A l'heure actuelle, le portefeuille des produits en développement de l'industrie pharmaceutique, ou *pipeline*, est en net déclin. Dans les années quatre-vingt dix, entre 30 et 40 molécules par an étaient nouvellement approuvées par la FDA. En 2007, ce nombre a chuté à 14, de surcroît pour un coût de plus de deux fois supérieur. L'appauvrissement du *pipeline* de l'industrie pharmaceutique est logiquement corrélé à une diminution massive de sa productivité. Entre les années 90 et 2007, cette productivité a été divisée par quatre environ, impliquant une part majeure du revenu menacé à court terme au sein de certaines sociétés telles qu'AstraZeneca (19).

Ce phénomène alarmant reste néanmoins à tempérer. En effet, les autorisations de mise sur le marché ne sont pas entièrement représentatives de la capacité d'innovation de l'industrie, dont le nombre de molécules en phase III de développement clinique est en progression. La réalité est que l'équilibre a massivement évolué en faveur des biotechnologies, bien plus productives que l'industrie pharmaceutique, minimisant ainsi la taille de son *pipeline* (19).

1.2.1.1.3. La saturation des marchés de soins primaires

D'une façon générale, les médicaments classiques de l'industrie pharmaceutique étaient concentrés sur des pathologies « courantes » généralistes. Les industries pharmaceutiques ciblaient le développement de leur *pipeline* sur des traitements très rémunérateurs de pathologies « de masse », telles que l'hypertension artérielle, le diabète ou l'hypercholestérolémie (20). Deux grandes aires thérapeutiques présentant un riche *pipeline* étaient les pathologies cardiovasculaires et le système nerveux central (17). Le positionnement historique de toutes les *big pharma*s sur ces secteurs thérapeutiques a engendré une concurrence accrue et, à terme, une véritable saturation de ces marchés.

Le modèle économique traditionnel de l'industrie pharmaceutique se basait sur la promotion auprès des médecins généralistes de ces *blockbusters* destinés à des pathologies « courantes ». Face à la pression concurrentielle que représentaient ces secteurs thérapeutiques, l'industrie pharmaceutique déployait une force promotionnelle d'envergure via des équipes massives de visiteurs médicaux. Elle a développé un véritable dogme du marketing, dans laquelle la R&D est transformée en un outil générant des *blockbusters* (5). Aujourd'hui, ce modèle trouve indéniablement ses limites, confronté à des marchés saturés et un environnement cherchant à freiner cette suprématie du marketing pharmaceutique et ses stratégies commerciales agressives.

1.2.1.1.4. Un pouvoir croissant des autorités réglementaires et des organismes payeurs

L'industrie pharmaceutique est soumise à plusieurs facteurs externes ayant contribué à son état de crise. D'une part, l'environnement réglementaire du secteur pharmaceutique communique une radicalisation des conditions d'homologation des nouveaux produits pharmaceutiques. L'aversion croissante au risque des autorités réglementaires impacte directement les coûts de développement et les délais de mise sur le marché de nouvelles molécules (10). L'industrie pharmaceutique doit s'adapter aux attentes des agences réglementaires en réalisant des essais cliniques supplémentaires en pré- et post-lancement afin de garantir l'efficacité du produit et l'absence d'effets secondaires graves, entraînant un accroissement des coûts de développement, voire un abandon des molécules en développement. En 2006, près de 50% des nouvelles molécules approuvées par la FDA ont connu un retard à l'enregistrement et donc au lancement. L'année 2007 a ainsi été marquée

par des revers réglementaires sans appel pour plusieurs candidats *blockbusters*, tel que l'anticholestérol torcetrapib de Pfizer ou Acompli[®] de Sanofi-Aventis (19).

D'autre part, les payeurs occupent une place croissante dans le panorama pharmaceutique. Ils établissent une politique de maîtrise des dépenses de santé de plus en plus étroite, engendrant des séries de remboursements et de baisses des prix des spécialités pharmaceutiques. Les exigences des payeurs s'appliquent notamment à ce que les nouvelles molécules montrent une efficacité relative, c'est-à-dire en comparaison aux traitements actuels. Or, le modèle des *blockbusters* s'attache bien souvent à développer des nouveaux médicaments qui ne montreront pas un différentiel d'efficacité important par rapport aux thérapies déjà sur le marché. Par ailleurs, le rapport coût-efficacité, que nous développerons dans le détail dans la partie suivante, est de plus en plus pris en compte par les payeurs à l'échelle mondiale. Finalement, les payeurs publics ont tendance à ne plus vouloir supporter seuls les coûts élevés de développement des nouvelles molécules, et transfèrent une grande partie des risques liés à la recherche sur les industries pharmaceutiques (10).

1.2.1.2. Les nouveaux défis de l'industrie pharmaceutique

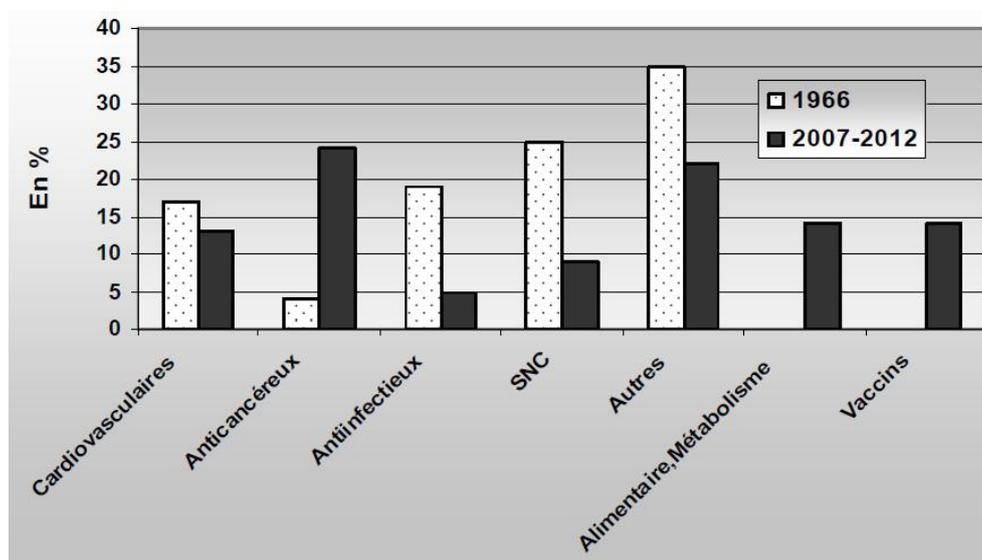
L'industrie pharmaceutique est fondée sur un modèle aujourd'hui dépassé par un ensemble de facteurs internes et externes. Historiquement positionné sur le médicament « classique » issu de la voie chimique, ce modèle est peu flexible et répond de moins en moins aux attentes des différentes parties prenantes. Face à cela, les dernières années ont vu se développer massivement les biomédicaments, marché dynamique affichant une croissance supérieure à 15% par an à l'échelle mondiale (21). Outre l'enjeu économique et industriel qu'ils représentent, les biomédicaments sont porteurs d'une toute nouvelle approche de la médecine et de la thérapie, définitivement ciblées sur le patient. Alors que l'industrie pharmaceutique se concentrait sur un développement uniformisé de médicaments « de masse » destinés à traiter un vaste ensemble de patients, le biomédicament s'attache à concevoir des médicaments « sur mesure » dans le traitement de pathologies lourdes.

Depuis l'avènement de la biologie moléculaire et des biotechnologies, la tendance se tourne donc vers une médecine plus ciblée, plus personnalisée. L'ère du traitement de masse est révolue, à présent la demande en termes de traitement est ciblée et adaptée au patient. Il s'agit d'un véritable changement de paradigme scientifique et clinique et d'une nouvelle réflexion sur la santé et la médecine, auxquels l'industrie pharmaceutique doit savoir prendre

partie et s'investir afin de perdurer. L'innovation est au cœur des défis de l'industrie pharmaceutique.

Par ailleurs, les nouveaux besoins thérapeutiques s'orientent sur des aires thérapeutiques « nouvelles ». Alors que l'industrie pharmaceutique ciblait le développement de ses nouveaux produits sur les pathologies généralistes « courantes », les enjeux actuels recouvrent des terrains à forts besoins thérapeutiques non satisfaits. Le schéma suivant illustre cette évolution :

Figure 11 : Répartition des aires thérapeutiques dans le pipeline de l'industrie pharmaceutique



Source : Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi, R&D des compagnies pharmaceutiques : ruptures et mutations

Historiquement, le secteur pharmaceutique était positionné sur le système nerveux central (27%), les anti-infectieux (19%) et les cardiovasculaires (17%). A l'heure actuelle, les aires thérapeutiques de la cancérologie et du vaccin connaissent une forte progression, au profit de l'abandon partiel de certains marchés complètement saturés. L'innovation s'oriente donc vers des aires à fort besoin thérapeutique ; la cancérologie représente un secteur de grand potentiel. Bien que cette évolution représente de beaux enjeux thérapeutiques, il s'agit également de concevoir des produits pharmaceutiques dans des secteurs complexes où le taux d'attrition est particulièrement élevé. Cette nécessité d'innovation engage l'industrie pharmaceutique à recentrer leur R&D sur de nouvelles aires et de nouvelles cibles, avec des

coûts de développement et des délais importants, et de surcroît des taux d'attrition plus élevés (17).

A ce défi scientifique et économique de l'innovation se surajoute le défi du nouveau climat instauré par les autorités réglementaires et les organismes payeurs. L'accès au marché des nouveaux médicaments est soumis à des exigences croissantes que l'industrie pharmaceutique doit surmonter par un apport d'éléments d'efficacité (multiplication des essais cliniques), et de plus en plus par une valorisation coût-efficacité de la nouvelle molécule et des études de pharmacoéconomie associées (développées dans la partie suivante).

En conclusion, le modèle royal des *blockbusters* développé par l'industrie pharmaceutique reposait sur une concentration du portefeuille autour d'un faible nombre de médicaments ciblant des marchés de masse, atteignant ainsi des niveaux de rentabilité très élevés. Ce modèle se heurte aujourd'hui à l'évolution de la science et de la société notamment, et rentre en profonde inadéquation avec de nombreux concepts : inadéquation avec la « crise de l'innovation » et les évolutions d'une médecine plus ciblée, inadéquation avec les exigences croissantes de l'environnement réglementaire et des payeurs (22).

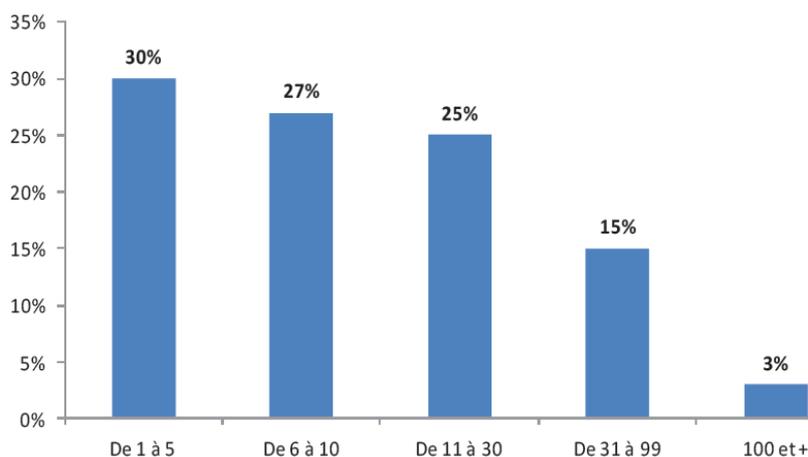
1.2.2. Les biotechs, une capacité structurelle de l'innovation

1.2.2.1. Des sociétés de petite taille

En 2012, le LEEM (Les Entreprises du Médicament) a publié le premier « Observatoire des biotechnologies », dressant un panorama exhaustif du vivier d'innovations représenté par les sociétés de biotechnologie (23). Il indique qu'à l'échelle mondiale, l'industrie des biotechnologies de santé est largement dominée par des PME ; la majorité des entreprises ne compte pas plus de dix employés. A l'échelle de la France, « l'activité industrielle dans les biotechnologies de santé est portée par de petites entreprises pérennes d'origine française (près de 90%) mais n'atteignant pas la taille intermédiaire. » De façon chiffrée, 86% des entreprises du secteur de la biotechnologie, comptabilisant 383 entreprises, présentent moins de cinquante salariés (23).

Dans une seconde étude parue en 2012 par France Biotech, l'association des entrepreneurs en sciences de la vie, les effectifs des sociétés de biotechnologie françaises sont représentées de la manière suivante : (24)

Figure 12 : Répartition des sociétés de biotechnologie françaises selon leurs effectifs, 2011, n=190



Source : France Biotech, Panorama des Sciences de la Vie 2012

Ce Panorama des Sciences de la Vie pour l'année 2012 révèle un effectif total de 4229 employés, rapportant l'effectif moyen à 22 employés par entreprise.

Les sociétés de biotechnologie sont donc de petites entités à la pointe de la technologie. Dans la majorité des cas, il s'agit de structures souples où un grand nombre de fonctions clés telles que la gestion ou l'assistance juridique sont réalisées en externe. Cette « architecture ouverte » allège la structure globale de la société de biotechnologie, focalisant l'ensemble de son activité sur le développement d'un programme scientifique (5).

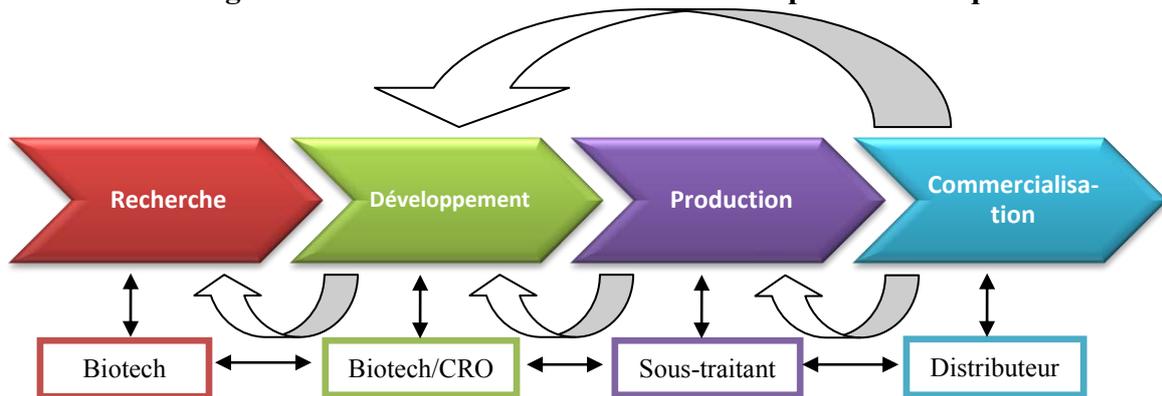
Les efforts sont ainsi concentrés sur une base scientifique forte, dans un contexte où les connaissances doivent être rapidement transformées en technologies et produits. Un fonctionnement en « équipes projets » constitue un support efficace de l'innovation, dans lesquelles une approche pluridisciplinaire, caractéristique primordiale dans la haute technologie, peut être facilement établie. En outre, ces structures de petite taille et ces équipes réduites facilitent la communication ; le décloisonnement au sein de ces sociétés est vecteur d'une grande efficacité autour du développement scientifique, optimisant le partage des savoirs et l'information instantanée.

1.2.2.2. Les nouveaux maillons de l'innovation pour l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique a développé un modèle de fonctionnement « intégré » qui conçoit, développe et commercialise sa molécule. Face aux limites que connaît aujourd'hui cette industrie, reliées aux nouveaux défis qu'elle doit relever, l'industrie tend à revoir ce

modèle au profit d'un fonctionnement plus ouvert. Ainsi, l'accès à l'innovation passe par de nombreuses collaborations avec les sociétés de biotechnologie notamment, offrant une nouvelle dimension de réseaux au modèle de fonctionnement. La création de ces réseaux permet de combler les expertises manquantes de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique, et d'accéder rapidement à de nouvelles technologies et de nouveaux produits. La chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique et les interactions de la biotechnologie sont représentées sur la figure suivante :

Figure 13 : Chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique



Source : J. Hache, Les Enjeux des Biotechnologies

Ainsi, les sociétés de biotechnologie peuvent implémenter la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique tout au long du cycle de R&D de la molécule. Ces structures de petite taille sont de véritables antennes d'innovation, à la pointe de l'expertise dans un domaine scientifique spécifique. Les partenariats peuvent être réalisés à des stades de développement et selon des modalités variables, l'objectif étant toujours celui de l'accès rapide à l'innovation en réponse aux nouveaux défis de l'industrie pharmaceutique. Ce concept s'intègre complètement dans l'évolution de la médecine translationnelle « *from the bench to the bedside* » (de la paillasse au lit du malade) : aller au plus vite, de la recherche fondamentale vers les applications médicales.

Cette nouvelle structuration favorisant l'externalisation permet de répartir les rôles mais également les risques. Comme nous l'avons vu précédemment, le coût relatif à la mise au point de biomédicaments est très élevé, incitant d'autant plus l'accès à l'innovation par le partenariat avec de petites structures spécialisées. En outre, le relais d'innovation par les biotechnologies est une réponse efficace à l'assèchement du pipeline de l'industrie pharmaceutique, permettant d'alimenter rapidement le portefeuille en nouvelles molécules et de se doter de compétences pointues dans des secteurs spécifiques (5).

1.2.3. Les biotechs, une capacité culturelle de l'innovation

1.2.3.1. Des fondements nouveaux...

Les sociétés de biotechnologie sont nées à la suite d'un profond bouleversement scientifique. L'avènement de la biologie moléculaire a engendré une nouvelle approche de la médecine associée à une nouvelle conception du médicament. Issues de cet important changement de paradigme, les sociétés de biotechnologie prennent racine au sein d'une profonde remise en cause. Nées d'un bouleversement d'idées nouvelles, elles proposent des modèles d'organisation en rupture avec les modèles classiques du secteur pharmaceutique, et engagent des nouvelles façons de penser, de concevoir et de faire le médicament. Loin du modèle de développement linéaire de l'industrie pharmaceutique, l'industrie de la biotechnologie se construit autour de structures de petites tailles valorisant le fonctionnement en équipes projets. La gestion de projet s'organise par la convergence d'expertises scientifiques très pointues et complémentaires les unes des autres. La taille de ces structures combinée à une organisation en projets engendre un décloisonnement de la société, favorisant ainsi une communication instantanée et efficace.

Ainsi, le modèle de la société de biotechnologie est basé sur une révolution des sciences de la vie, caractérisée par une accélération des changements et un développement commun entre chercheurs de différentes disciplines : biologie, physique, mathématiques, informatique... Les sociétés de biotechnologie ont donc acquis une culture de partage des connaissances, évoluant en systèmes relativement ouverts et en perpétuelle évolution (5).

1.2.3.2. ... Pour une industrie porteuse de l'innovation

L'industrie des biotechnologies est un jeune secteur d'activités d'une trentaine d'années. Elle s'est développée à travers un grand nombre de valeurs vectrices d'innovation. Créativité, esprit d'initiative, flexibilité et goût du risque en sont quelques unes, rendant ce secteur propice à l'audace de la nouveauté. Le développement d'un médicament innovant est un processus long, coûteux et risqué, soit un ensemble de caractéristiques décourageantes de prime abord. Ce n'est que par le comportement audacieux et déterminé de certains entrepreneurs que la spirale du développement est finalement enclenchée. Ces hommes et femmes s'engagent dès lors à promouvoir leur innovation tout au long d'un développement rempli d'incertitudes et de barrières, prenant le risque de l'échec (5).

Enfin, les sociétés de biotechnologie recentrent l'ensemble des activités sur le grand moteur de l'innovation : la science. Dynamique, l'industrie de la biotechnologie via ses petites équipes projets concentre son pipeline sur un domaine scientifique spécifique, se forgeant expert dans le domaine, et cherchant à promouvoir le plus rapidement et efficacement l'innovation.

1.3. Difficultés actuelles du secteur des biotechnologies

Un récent rapport publié par Ernst & Young (25) revient sur l'année 2010 vécue au sein des sociétés de biotechnologie. Année charnière pour le secteur, se confrontant pour la première fois à ses limites. Selon le rapport, les nouvelles contraintes rencontrées par les biotechnologies pourraient transformer la manière-même dont les entreprises poursuivront leurs efforts de R&D à l'avenir.

1.3.1. Difficultés de financement

1.3.1.1. Déséquilibre du financement

Le rapport témoigne qu'à première vue, aux dires des chiffres des fonds levés en 2010, le financement de l'innovation se porte bien. Ainsi, les entreprises du Canada, des Etats-Unis et de l'Europe ont levé 25 milliards de dollars durant cette année, soit l'équivalent de la moyenne des quatre années ayant précédé la crise financière mondiale. Mais la vérité est tout autre lorsque l'on se penche sur la distribution de ces financements au sein des biotechnologies. Nous pouvons l'assimiler au principe de Pareto. Ainsi, 82,6% du financement a bénéficié à seulement 20% des entreprises américaines, contre 78,5% un an auparavant. Quant aux 20% des entreprises en bas du classement, elles ont levé 0,4% des fonds, en recul par rapport à 2009 (0,6%).

De la même manière, une disparité est observée entre les sociétés matures de biotechnologie et les jeunes entreprises innovantes. Aux Etats-Unis, les grandes transactions financées par emprunts initiés par des sociétés matures et rentables ont progressé de 150% par rapport à 2009. A l'inverse, un recul de 20% a été observé s'agissant du montant de « capital innovation » pour le secteur. Ces faits traduisent un sérieux recul du financement de l'innovation pour l'année 2010.

1.3.1.2. Diminution des *upfronts*

Lors d'une alliance stratégique entre industrie pharmaceutique et société de biotechnologie, le paiement du licencié vers le concédant de licence s'effectue selon plusieurs modalités successives. L'*upfront* représente le versement initial réalisé par le licencié à la signature du contrat. Cette somme est d'une grande importance pour la société de biotechnologie, car elle représente une liquidité acquise immédiatement et sans hypothèse sous-jacente d'atteinte de résultats. Or en 2010, bien que la valeur potentielle totale des alliances soit restée solide (plus de 40 milliards de dollars), les versements initiaux versés aux biotechnologies par leurs partenaires ont baissé de 38% par rapport à 2009. Ce déclin des *upfronts* est représenté sur le graphique suivant :

Figure 14 : Evolution des *upfronts* dans le cadre des alliances stratégiques entre industrie pharmaceutique et société de biotechnologie, de 2006 à 2010



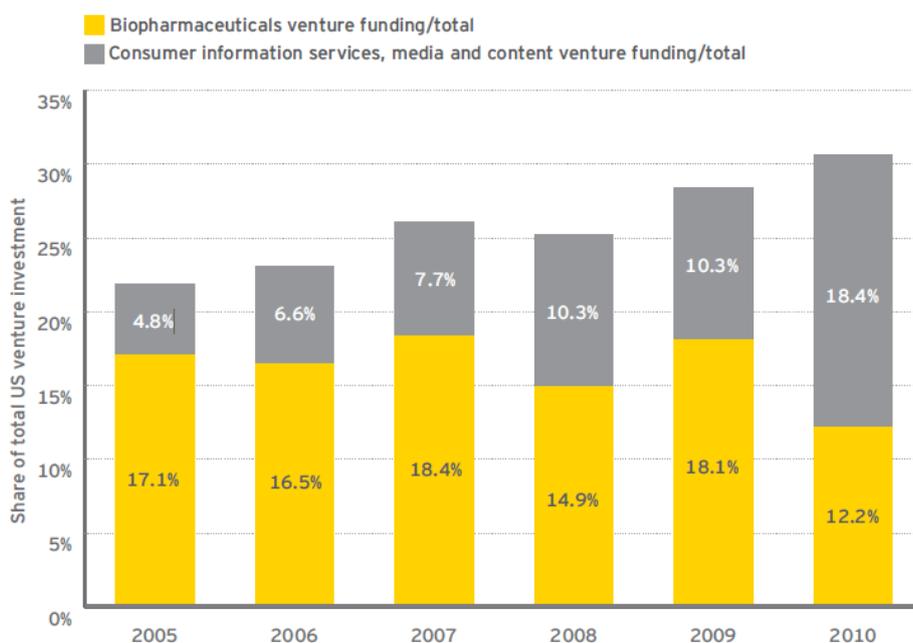
Source: Rapport Ernst & Young, Beyond Borders : Global biotechnology report 2011

Comme le développe le rapport, les *milestones* restent cependant un paiement intéressant et motivant pour les entreprises de biotechnologie. Ces échelonnages permettent aux sociétés de rester concentrées sur les étapes de développement critiques et leurs deadlines, et de partager le risque avec les partenaires, qui de ce fait seront plus confiants dans leur alliance. En revanche, les conséquences à ces versements initiaux réduits et aux *milestones* conséquents peuvent également être négatives. En quête urgente de liquidités, les biotechnologies peuvent percevoir les *milestones* comme des étapes à atteindre au plus vite, au risque d'en délaier leurs efforts en R&D.

1.3.1.3. Compétition avec le financement d'autres secteurs

Le rapport révèle, sans grande surprise, que les fonds disponibles pour l'innovation sont en train de se réduire. La constatation va au-delà de cette diminution des fonds. En effet, l'attention est portée sur la concurrence à laquelle doivent faire face les entreprises de biotechnologie en terme de financement. D'autres secteurs en émergence (développement durable, Web 2.0) sont entrés dans la course au financement par capital-risque, et contribuent de cette manière à la diminution des financements des sociétés de biotechnologies. La répartition des financements entre ces différents secteurs est illustrée dans le graphique suivant :

Figure 15 : Evolution de la répartition des financements pour l'innovation, de 2005 à 2010



Source: Rapport Ernst & Young, Beyond Borders : Global biotechnology report 2011

1.3.2. Limites liées à l'innovation

Bien que les sociétés de biotechnologie disposent de moins en moins de ressources financières, les dépenses en R&D pour les produits innovants sont quant à elles grandissantes. Cela est dû en premier lieu à la science en elle-même, de plus en plus complexe et coûteuse. L'innovation génère de longs processus de développement, nécessitant d'importantes ressources monétaires.

En second lieu, les autorités réglementaires contribuent également à l'augmentation des dépenses. En effet, une AMM requiert de plus en plus de preuves de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Les exigences sont telles que les études cliniques doivent être multipliées et approfondies afin de pouvoir espérer une future AMM.

Glenn Giovannetti (Global Biotechnology leader, Ernst&Young) souligne également que « les systèmes de santé dans le monde entier sont soumis à une pression accrue pour réduire les coûts. Cela pèse constamment sur les prix et suscite des incertitudes concernant le chiffre d'affaires que les entreprises innovantes peuvent espérer générer avec leurs produits. Cette instabilité des systèmes de santé conduit, par ailleurs, à un mouvement généralisé contraignant les entreprises à non plus uniquement produire de nouveaux médicaments, mais également à prouver que les résultats sont meilleurs en termes d'impact sur le système de santé. » (25)

1.3.3. Vers de nouvelles compétences ?

Le rapport Ernst & Young précité soulève les limites auxquelles sont confrontées les sociétés de biotechnologie, et explore quatre approches leur permettant de les surmonter et d'inscrire leur modèle d'innovation dans la durée :

- « Prouver ou perdre » : les sociétés de biotechnologie doivent adapter leurs stratégies de développement précocement afin de démontrer aux autorités compétentes l'efficacité relative de leur produit.
- « En faire plus avec moins » : les entreprises vont devoir trouver des moyens plus efficaces pour gérer leur capital et mener leurs activités de R&D. Elles devront notamment faire preuve de créativité pour lever des fonds.
- « Développer de nouvelles compétences » : par exemple, la sensibilisation à l'évolution de la dynamique de marché ; la gestion de projets et l'évaluation des performances...
- « Collaborer pour des actions concertées ».

Ces idées de créativité, d'apport croissant de preuves et de développement de nouvelles compétences peuvent converger vers l'intégration d'une nouvelle activité au sein de la société de biotechnologie. Franck Sebag, associé Ernst & Young, met en avant que « les entreprises n'ont d'autre choix que de garantir l'efficacité de leurs dépenses de capitaux [...] Il convient également de mieux cerner les besoins des partenaires et des marchés pour

parvenir à lever les fonds nécessaires. Cela nécessite de faire preuve d'une plus grande capacité à présenter une situation attrayante à partir de données solides.» (24) Une nouvelle composante économique semble être une voie d'action intéressante au sein des biotechnologies.

En outre, les sociétés de biotechnologie évoluent dans un environnement en perpétuelle mouvance. Les modèles des sociétés pharmaceutiques sont en profond changement, l'environnement est soumis à une pression réglementaire et des payeurs sans précédent, et les enjeux sont de plus en plus orientés vers des problématiques économiques. Il peut être bénéfique pour les sociétés de biotechnologie de comprendre ces nouveaux enjeux, et de développer de nouvelles compétences afin de répondre aux nouveaux besoins. Au sein de ce modèle de société basé sur la science et l'innovation, l'intégration des contraintes économiques et d'accès au marché est peut-être une nécessité.

Comme le souligne très justement Pascale Augé, Directrice de mission senior chez Ernst&Young, « la biotech ne met pas assez l'aval en perspective. La biotech est elle-même confrontée au durcissement de la chaîne en aval. Aujourd'hui, la question est de trouver comment se mettre en adéquation avec cette contrainte de plus en plus forte sur l'industrie pharmaceutique, celle du remboursement. Il lui faut donc les intégrer dès le début du développement et prendre conscience de la nécessité de démontrer l'efficacité relative d'une molécule dans les conditions réelles. La biotech doit s'en rendre compte dès maintenant car ses préoccupations et son mode de fonctionnement sont en train de devenir les mêmes que ceux de la pharma... » (26). La pharmacéconomie, outil de plus en plus référent dans le secteur pharmaceutique, peut être un moyen pour la société de biotechnologie d'intégrer l'aval.

2. La pharmacéconomie et ses applications dans le secteur de la santé

2.1. Présentation de la discipline

2.1.1. Naissance de la pharmacéconomie

La santé est à la fois une nécessité pour un individu et une charge pour la société dans son ensemble. Quel qu'il soit, un système de santé se heurte à trois lois indéniables :

- Les moyens financiers du système de santé dépendent de la croissance économique,

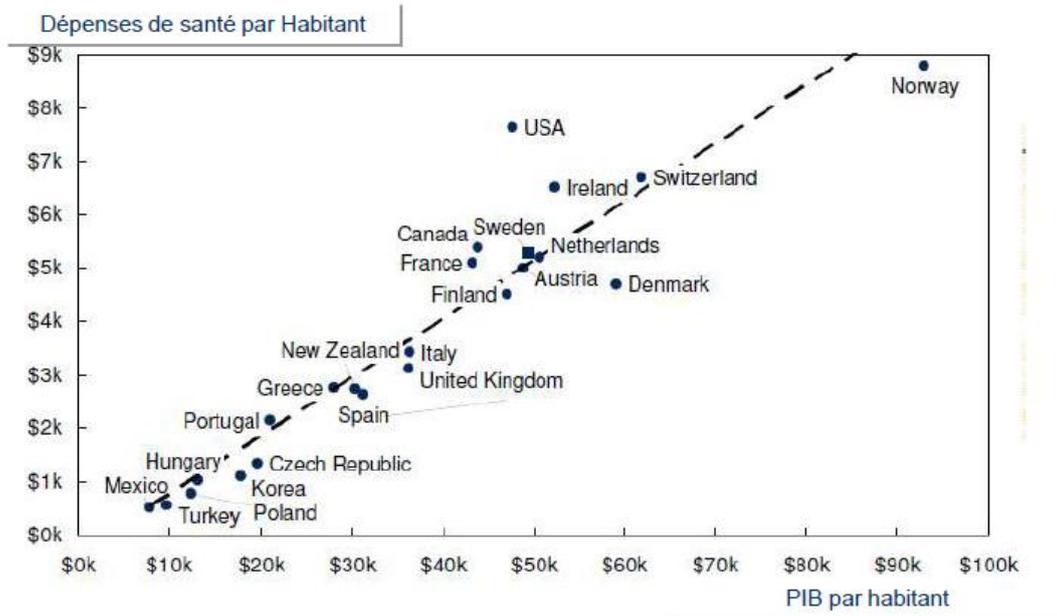
- Ses dépenses se partagent entre prix et volume des soins consommés par la population,
- Le progrès porté aux techniques médicales tend à réduire le coût des soins au niveau micro-économique. En revanche, ce même progrès peut induire un effet inverse au niveau macro-économique si ces coûts sont mal maîtrisés, ou encore si les soins ciblent les mauvaises populations.

L'évolution de la part des dépenses totales de santé au sein du produit intérieur brut (PIB) ne cesse de s'accroître en Europe et aux Etats-Unis depuis les années 70. En France, 234,1 milliards d'euros ont été dépensés durant l'année 2010 pour le secteur seul de la santé, dont 175 affectés à la consommation de soins et de biens médicaux. Cette évolution croissante dans les pays industrialisés se base principalement sur des facteurs d'offre et de demande. D'une part, les facteurs d'offre se réfèrent aux innovations thérapeutiques, apportant des solutions thérapeutiques à des besoins non satisfaits. Ces médicaments dits « innovants » sont également des technologies de pointe de plus en plus coûteuses. D'autre part, les facteurs de demande sont reliés à l'évolution de trois éléments de nature sociodémographiques :

- Le vieillissement de la population, principal moteur de l'accroissement des dépenses de santé,
- La croissance globale de la population,
- La « médicalisation » de la société, de plus en plus consommatrice de traitements.

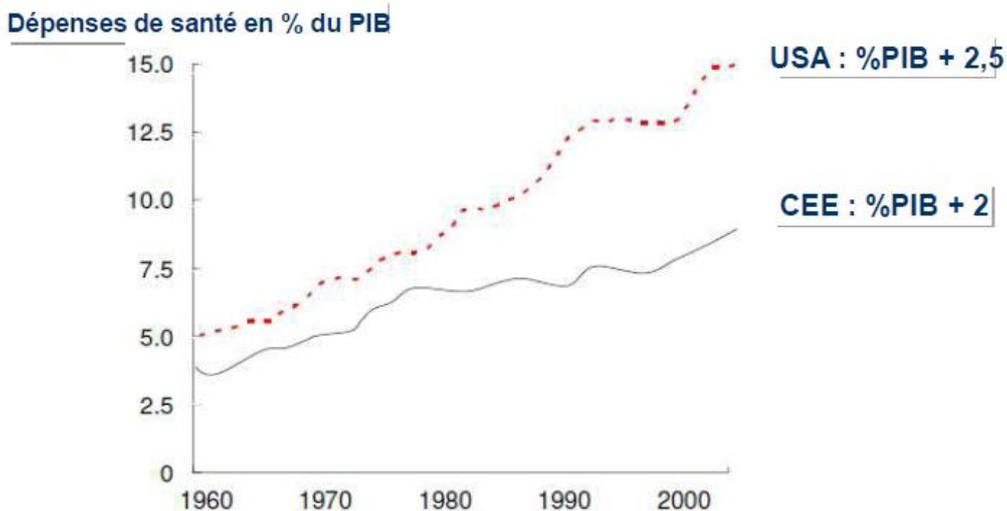
L'évolution de ces dépenses de santé est illustrée par les deux graphiques suivants. Sur le premier graphique, les dépenses de santé sont représentées en fonction du PIB par habitant, montrant une grande corrélation entre le PIB par habitant et les dépenses de santé. Le second graphique met en évidence que ces dépenses de santé progressent bien plus vite que le PIB.

Figure 16 : Photographie mondiale des dépenses de santé par habitant en fonction du PIB par habitant en 2009



Source : Kaïs Tahiri, Biosimilaires : opportunité économique ou impératif de santé publique

Figure 17 : Evolution des dépenses de santé en % du PIB aux Etats-Unis et en Europe, entre 1960 et 2000



Source : Kaïs Tahiri, Biosimilaires : opportunité économique ou impératif de santé publique

Face à cela, tous les systèmes de santé au sein des pays développés se doivent de contrôler urgemment l'évolution de leurs dépenses afin de survivre à ce nouveau paradigme d'offres et de demandes. C'est dans ce contexte que la rationalisation - et non le rationnement

– des dépenses de santé prend tout son sens. En effet, un contrôle des dépenses de santé n'est aucunement synonyme d'une diminution de la qualité ou de l'accessibilité des soins auprès des populations administrées. Il est indéniable que le maintien de l'accès aux soins est et restera un enjeu politique majeur (27). La pharmacéconomie est née au sein-même de cette problématique de rationalisation des dépenses de santé.

Cette discipline nouvelle se définit comme la description et l'analyse du coût d'une thérapie auprès du système de santé et de la société. Plus précisément, la pharmacéconomie englobe tout le processus d'identification, mesure et comparaison des coûts, risques et bénéfices de programmes, services ou thérapies, en vue de la détermination de l'alternative produisant les meilleurs résultats cliniques rapportés aux ressources investies (28). L'objet de cette discipline est donc de confronter les coûts et les conséquences de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives. La pharmacéconomie est l'outil privilégié de l'évaluation de l'efficacité, c'est-à-dire du rapport entre coût et performance, des stratégies médicales. Le but premier de la discipline est d'apporter de véritables outils de support aux décideurs de santé afin de réaliser les choix les plus rationnels et pertinents possibles entre les stratégies thérapeutiques disponibles et celles en voie de le devenir. Ainsi, elle permet de comparer et hiérarchiser plusieurs stratégies thérapeutiques.

La pharmacéconomie a pris sa source au sein de l'économie de la santé, aspect spécialisé de l'économie qui s'est développé dans les années 60. Les concepts mettant en jeu la pharmacéconomie se sont progressivement développés dès la fin des années 70. Les outils d'évaluation de la santé et des *outcomes* (résultats cliniques objectivés par des critères objectifs) ont été créés au cours des années 80 et améliorés par la suite. L'émergence de la pharmacéconomie est survenue à la fin des années 80, en tant qu'entité indépendante parmi la diversité des spécificités économiques. Depuis les vingt dernières années, la pharmacéconomie connaît un essor important, dû à l'attention portée sur l'efficacité des produits de santé. La hausse significative des dépenses dans le secteur de la santé conduit à une nécessité pressante de déterminer la thérapie optimale au moindre coût (29). Dans ce contexte d'opposition d'une santé de plus en plus coûteuse en proie à des ressources limitées du secteur sanitaire, la pharmacéconomie apporte des outils innovants dans la construction d'une efficacité sanitaire.

2.1.2. Coûts et bénéfices dans le secteur de la santé

2.1.2.1. Etude des coûts

Les coûts d'un traitement représentent l'ensemble des ressources mobilisées autour de ce traitement. On distingue les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles.

Les coûts directs représentent tous les coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation et/ou en ambulatoire. Ils correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources consommées directement pour sa production. Deux types de coûts directs sont définis : (30, 31)

- Les coûts directs médicaux sont associés au médicament et aux soins médicaux ou chirurgicaux. Ils englobent les coûts du médicament, des tests diagnostics, les honoraires de consultation des médecins, le traitement d'éventuels effets secondaires, les frais d'hospitalisation...
- Les coûts directs non médicaux correspondent aux dépenses non médicales engagées par le patient pour assumer le traitement de sa maladie : le transport du domicile à l'hôpital, la garde des enfants, l'hôtellerie si nécessaire...

Les coûts indirects sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement. D'une façon générale, ils correspondent aux coûts associés au changement de productivité (absentéisme ou perte de rendement). Il s'agit de « manque à gagner », puisque n'est pas produit ce qui aurait pu l'être. Trois types de coûts indirects peuvent être distingués : (30, 31)

- Les coûts relatifs au temps consacré au traitement par le patient, sa famille...
- Les coûts associés à l'incapacité partielle ou totale à travailler du patient traité, voire même son incapacité à profiter de ses loisirs consécutivement au traitement,
- La perte de productivité économique à la suite du décès du patient.

L'inclusion des coûts indirects dans l'analyse reste un point controversé. La solution la plus raisonnable et raisonnée est de mesurer les coûts indirects séparément et d'en présenter le détail indépendamment des coûts directs. Ce n'est qu'après une analyse de sensibilité que la décision de les inclure ou pas dans l'analyse pourra être prise, tout en restant prudent en cas d'utilisation de ces coûts indirects.

Enfin, **les coûts intangibles** sont représentatifs des conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement. Par exemple, des modifications dans la capacité de se mouvoir ou d'exécuter des tâches quotidiennes. L'expression monétaire de ces coûts reste très complexe. C'est pourquoi les coûts intangibles sont souvent énoncés sans être valorisés (30-31).

Ainsi, dans une évaluation pharmacoéconomique, les coûts directs sont les coûts les plus largement pris en compte. Ils n'ont pas seulement trait au médicament seul : ils prennent en compte le médicament placé dans son environnement. Cette prise en considération des coûts associés permet une approche rigoureuse de l'environnement économique de la thérapie.

2.1.2.2. Etude des bénéfices

Les bénéfices d'un traitement sont extra-économiques d'une part, économiques d'autre part. La constituante extra-économique est évidemment à considérer en premier lieu : elle englobe à la fois les bénéfices cliniques d'un traitement, et des bénéfices dits « humanistes ».

- Les bénéfices cliniques sont évalués à partir de données expérimentales. Il s'agit notamment des résultats de sécurité et d'efficacité relevant des études cliniques. Ces bénéfices deviennent réellement pertinents lors de la disponibilité de résultats dans les conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire lorsque le traitement est mis sur le marché et administré à un très grand nombre de patients. L'expression de ces bénéfices cliniques est variée : guérison, nombre d'années de survie, amélioration ou suppression de symptômes...
- Les bénéfices « humanistes » sont des bénéfices subjectifs pour le patient ou son entourage, par exemple le degré de satisfaction vis-à-vis du traitement ou la qualité de vie.

Les bénéfices économiques, quant à eux, correspondent aux coûts directs, indirects et intangibles, comparés aux conséquences sur les alternatives thérapeutiques existantes (28).

2.1.3. Les différentes approches en pharmacoéconomie

Le rôle d'une évaluation économique est d'identifier, mesurer, évaluer et comparer les coûts et les conséquences des différentes alternatives considérées. Les deux caractéristiques distinctives d'une évaluation économique sont les suivantes : y a-t-il une comparaison de

deux alternatives ou plus ? Est-ce-que coûts et conséquences des différentes alternatives sont examinés ? Une évaluation économique complète englobe ces deux caractéristiques, tandis qu'une évaluation économique partielle n'en comprend qu'une (28). Ainsi, les analyses financières et les études épidémiologiques ne sont pas de véritables études pharmacoéconomiques. C'est par exemple le cas des études coût-identification ou *cost of illness*, qui sont des études strictement descriptives du poids mobilisé par les systèmes de santé pour une maladie. On distingue véritablement quatre types d'études pharmacoéconomiques : l'analyse de minimisation des coûts, l'analyse coût-efficacité, l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-bénéfice (27).

Figure 18 : Les différents types d'évaluation en santé

		Examen simultané des coûts (inputs) et des conséquences (outputs) des options envisagées ?		
		Non		Oui
		Examen des conséquences seules	Examen des coûts seuls	
Y a-t-il comparaison de deux options ou plus ?	Non	Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	Oui	Évaluation de l'efficacité pratique ou théorique	Analyse des coûts	Analyse de minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice

Source : Le Moniteur Hospitalier, Dossier La Pharmacoéconomie, mai 2012

2.1.3.1. L'analyse de minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) implique la détermination de l'alternative la moins coûteuse lors de la comparaison de deux alternatives thérapeutiques ou plus. L'utilisation de l'AMC suppose que les alternatives ont démontré une équivalence en termes de sécurité et efficacité, c'est-à-dire équivalentes d'un point de vue thérapeutique. Une fois que cette équivalence est avérée, les coûts peuvent être identifiés, mesurés et comparés en unités monétaires.

L'AMC est une méthode relativement simple et juste pour comparer des stratégies thérapeutiques aussitôt que l'équivalence thérapeutique des différentes alternatives a été démontrée. Si aucune preuve n'existe pour supporter cette équivalence, une méthode plus complète telle qu'une analyse coût-efficacité doit être employée. Bien souvent, cette notion

d'équivalence est tirée à tort d'études mettant en évidence une absence de différence entre les différentes stratégies étudiées. Ce qui est très différent d'une réelle équivalence sur le plan statistique. Par ailleurs, cette analyse n'inclut pas forcément la notion de qualité de vie, mais se base seulement sur une efficacité mesurée en termes de résultats de santé. Finalement, l'AMC montre uniquement une réduction de coût d'un traitement par rapport à un autre (28).

2.1.3.2. L'analyse coût-bénéfice

Il n'est parfois pas possible de trouver une expression commune des conséquences pour les différents traitements comparés. Dans certains cas, les efficacités respectives de chaque programme peuvent être de nature différente, ou ne permettent pas une expression commune autour d'un seul paramètre clinique. L'analyse coût-bénéfice (ACB) peut être utilisée lorsque l'égalité des bénéfices n'est pas établie et qu'il n'y a pas une mais plusieurs issues aux thérapies comparées. L'ACB est une méthode qui permet l'identification, la mesure et la comparaison de bénéfices et de coûts de stratégies thérapeutiques. Les coûts et les bénéfices sont mesurés et convertis en unités monétaires. Ces mêmes coûts et bénéfices sont exprimés sous la forme d'un ratio, un bénéfice net ou un coût net. Le décideur devra alors choisir le traitement avec le plus grand bénéfice net ou le meilleur ratio bénéfice-coût (B:C). Aux Etats-Unis, les guidelines relatives à l'interprétation de l'ACB sont les suivantes :

- Si le ratio B:C est supérieur à 1, le traitement est très valorisant. Les bénéfices obtenus via la thérapie l'emportent sur le coût que cela met en jeu.
- Si le ratio B:C est égal à 1, les bénéfices équivalent au coût. Les bénéfices obtenus sont donc équivalents à l'ensemble des coûts entrant en jeu.
- Si le ratio B:C est inférieur à 1, le traitement n'est pas économiquement avantageux. Ce sont cette fois les coûts relatifs au traitement qui l'emportent sur le bénéfice prodigué par celui-ci (28).

La valorisation monétaire des bénéfices sanitaires peut s'avérer délicate et controversée. Plusieurs exemples d'ACB ont été publiés dans la littérature. Cependant, il s'agit de l'analyse la moins utilisée parmi toutes les méthodologies d'évaluations pharmacoéconomiques existantes. L'ACB n'est notamment pas recommandée par la Haute Autorité de la Santé (HAS). Ce type d'étude reste toutefois appliqué hors du domaine de la santé (environnement, défense...) (27).

2.1.3.3. L'analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité (ACE) étudie et compare les bénéfices sanitaires et les ressources utilisées autour de plusieurs thérapies, permettant une prise de décision rationnelle et raisonnée de la part des décideurs de santé. L'ACE implique la comparaison de programmes thérapeutiques ou de traitements présentant des profils de sécurité et d'efficacité différents. Les coûts sont mesurés en unités monétaires, et les résultats cliniques en unités physiques, non monétaires : années de vie gagnées, nombre de décès ou de cas évités, baisse de pression artérielle...

Les résultats de l'ACE sont exprimés en ratios, plus précisément en rapport coût-efficacité moyen (*average cost-effectiveness ratio* ou ACER), ou en rapport coût-efficacité incrémental (*incremental cost-effectiveness ratio* ou ICER). Un ACER représente le coût total d'un programme thérapeutique ou d'un traitement, divisé par le résultat clinique. Il traduit donc le coût en unités monétaires par résultat clinique « gagné » ou atteint.

$$\text{ACER} = \frac{\text{Coût d'un soin de santé (monétaire)}}{\text{Résultat clinique (non monétaire)}}$$

L'ACER permet ainsi de rapporter les coûts et les conséquences à une valeur unique, facilitant la comparaison. Le décideur choisira donc le moindre coût par unité clinique gagnée. L'alternative la plus « coût-efficace » n'est pas toujours la solution la moins coûteuse pour atteindre un objectif thérapeutique spécifique. Ainsi, l'ACE relève bien plus d'un raisonnement d'optimisation de coûts que de réduction des coûts.

Bien souvent, l'efficacité clinique est acquise à un coût incrémental. L'ICER peut être utilisé pour déterminer le coût additionnel et l'efficacité acquise lorsqu'un traitement alternatif est comparé à un second. Ainsi, plutôt que de comparer les ACER de chaque traitement, le coût additionnel qu'impose un traitement sur un autre est comparé avec l'effet thérapeutique additionnel engendré.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Coût}_A - \text{Coût}_B \text{ (monétaires)}}{\text{Effet}_A - \text{Effet}_B \text{ (\%)}}$$

L'ICER traduit le coût additionnel requis pour obtenir un effet clinique additionnel en passant du traitement A au traitement B (28).

Finalement, l'ACE est le type d'étude de pharmacoeconomie le plus fréquemment utilisé, grâce à sa relative simplicité de mise en œuvre. Il est notamment recommandé par la HAS lorsque la qualité de vie n'est pas identifiée comme une conséquence importante des thérapies étudiées (27).

2.1.3.4. L'analyse coût-utilité

Les pharmacoéconomistes souhaitent parfois inclure une mesure de préférence ou de qualité de vie lorsqu'ils comparent des traitements ensemble. C'est ainsi que s'est développée l'analyse coût-utilité (ACU), considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité où les résultats sont mesurés en années de vie pondérées par la qualité de vie : le QALY (*Quality Adjusted Life Years*).

Ce concept des QALY correspond à une mesure de l'amélioration de la qualité de vie, prenant en compte à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie). D'un point de vue pratique, la combinaison des deux dimensions est obtenue en pondérant la durée de vie par un coefficient traduisant la qualité de vie, compris entre 0 (état de santé ressenti comme le pire) et 1 (bonne santé). Exemple d'une première personne qui ressentirait son propre état de santé comme proche de la parfaite santé. Elle indiquerait une pondération de 0,9. Dix années de vie dans cet état de santé se traduiraient alors par $0,9 \times 10$, soit 9 QALY. Si l'on considère à présent une seconde personne qui évaluerait son état de santé à 0,2, témoignant un très mauvais ressenti de son état de santé, dix années de vie passées dans cet état se traduiraient par 2 QALY. Les dix années de vie de la première personne, en raisonnant en termes de QALY, sont alors équivalentes à 45 années de vie de la seconde (30).

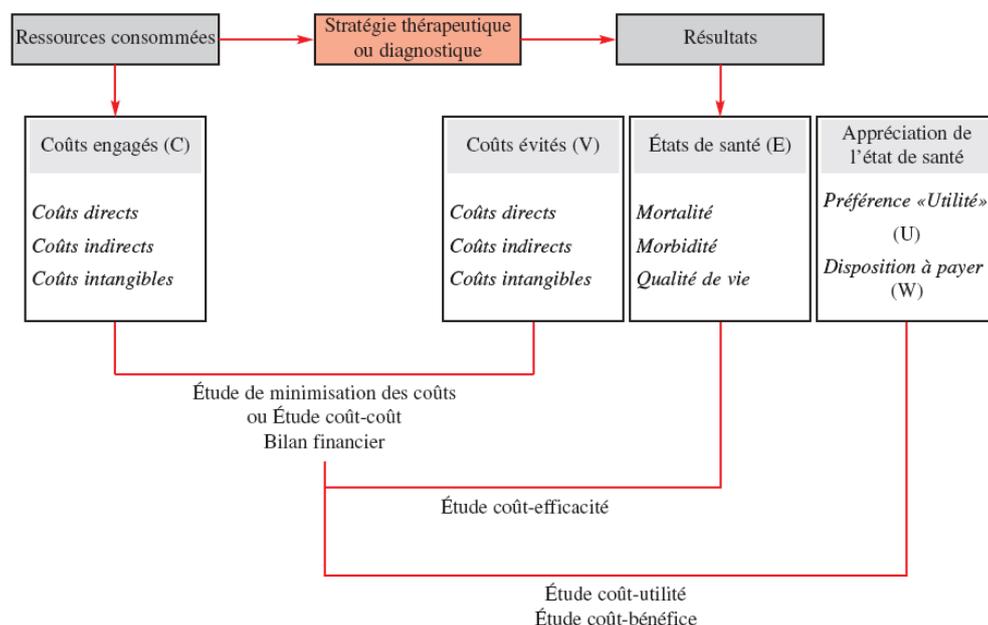
Les résultats de l'ACU sont exprimés en ratio, au même titre que l'ACE. La différence réside donc dans l'expression de l'effet clinique au dénominateur, ici retrouvé sous forme de QALY. Le traitement alternatif choisi sera celui avec le moindre coût par QALY. L'approche de l'efficacité par le QALY présente deux intérêts majeurs. Le premier est d'élargir le champ de mesure de l'efficacité pour comparer des pathologies influençant la qualité de vie de façon différente. Le second intérêt est d'intégrer aux études de pharmacoeconomie la notion d'utilité, ou de « préférence du patient », et d'axer la problématique sur un courant actuel dans le secteur de la santé. En effet, depuis quelques années, on assiste à une transformation des

mentalités où le patient ne subit plus des soins décidés par le médecin, mais devient acteur de sa thérapeutique. La prise en compte de l'utilité prend également tout son sens dans l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques « lourdes », telles que des chimiothérapies dans le traitement de cancers, qui s'attachent d'autant plus à améliorer l'état général de santé du patient (morbidité) en diminuant les effets secondaires sérieux, plutôt qu'à améliorer sa survie (mortalité) (27).

Ainsi, le recours à ce type d'études est de plus en plus fréquent. Il est recommandé par la HAS lorsque la qualité de vie est identifiée comme conséquence importante des thérapies étudiées. A l'échelle mondiale, l'intérêt de la prise en compte de la qualité de vie est incontestable, néanmoins la difficulté de sa mesure freine son utilisation. Cette analyse est actuellement très utilisée par les équipes américaines pour comparer des protocoles où l'impact sur la qualité de vie est prononcé.

L'ensemble des approches de pharmacoeconomie est répertorié sur le schéma qui suit :

Figure 19 : Démarche de l'évaluation pharmacoéconomique



Source : Woronoff-Lemsi M-C. et coll, Approche pharmacoéconomique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques

2.1.4. Eléments essentiels de méthodologie

Historiquement, les guidelines érigées dans la plupart des pays industrialisés définissaient avant tout le type d'étude pharmacoéconomique à utiliser. De plus en plus, elles tendent à spécifier également d'autres points méthodologiques plus spécifiques nécessaires à la bonne réalisation des analyses pharmacoéconomiques. La HAS a notamment travaillé sur un ensemble de choix méthodologiques guidant la réalisation de ces analyses, dans son guide méthodologique paru en octobre 2011 (31).

2.1.4.1. Point de vue adopté

L'évaluation des coûts et des conséquences relatifs aux traitements étudiés dépend fortement de la perspective envisagée pour réaliser l'étude. Les perspectives ordinaires incluent celles du patient, de l'hôpital, du payeur et de la société. Une étude pharmacoéconomique peut évaluer la valeur d'un traitement à partir d'une perspective unique ou multiple. Cependant, la clarification de la perspective prise pour l'étude est un point très critique, car les résultats de l'étude dépendent grandement du choix de perspective réalisé.

Le point de vue du patient est à considérer si le coût de prise en charge du traitement lui revient en grande majorité. Ainsi, l'utilisation de ce point de vue peut être justifiée aux Etats-Unis, où le système de santé repose en grande partie sur un système d'assurances privées à la charge du patient. L'intérêt est bien moindre en France, où le patient n'a à sa charge qu'une part minoritaire à travers les complémentaires santé.

Le point de vue hospitalier était justifié lorsque la prise en charge de la pathologie était largement hospitalière. A présent, même dans le cas de pathologies lourdes, les dépenses de santé sont de moins en moins portées par le secteur hospitalier. Cette perspective reste néanmoins intéressante auprès des décideurs hospitaliers, pouvant utiliser l'analyse pharmacoéconomique comme un véritable outil de maîtrise des dépenses de santé hospitalières.

Le point de vue du payeur (assurance-maladie) est à utiliser pour les prises en charge essentiellement ambulatoires et/ou mixtes (à la fois ambulatoires et hospitalières). Cette perspective prend en compte les coûts remboursés par le payeur, qui ne sont pas forcément représentatifs des dépenses engagées.

Enfin, **le point de vue sociétal** reste la perspective la plus large, car c'est la seule qui considère le bénéfice auprès de la société comme un tout. En théorie, tous les coûts directs, indirects et même intangibles sont pris en considération. De ce fait, cette perspective est la référence des guidelines internationales et françaises, qui recommandent de mener les études pharmacoéconomiques dans les « conditions réelles de mise en œuvre des interventions ». La population étudiée représente l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions, de manière directe ou induite. En outre, l'analyse en sous-groupes de population est tolérée (27).

2.1.4.2. Choix du comparateur

Le choix du « bon » comparateur est déjà un élément délicat en clinique ; il l'est d'autant plus en pharmacoéconomie, où se surajoute le coût du comparateur. Faut-il choisir l'alternative thérapeutique la plus utilisée ? La plus efficace ? La plus coût-efficace ? Ou encore la moins coûteuse, qui, comme nous l'avons expliqué précédemment, se distingue souvent de la plus coût-efficace. Outre ces choix, peut-on se baser sur l'option « ne rien faire » ? Car de ce choix dépend la transposabilité des résultats de l'analyse d'un pays à un autre. Ainsi, le choix le plus simple basé sur l'option « ne rien faire » semble le plus simple, et donc le plus transposable. Néanmoins, ce comparateur n'est pas forcément éthique. Il peut d'une certaine façon tromper les résultats de l'étude, en rendant artificiellement plus efficient le traitement étudié, par rapport à une analyse où le traitement le plus « coût-efficace » est pris pour comparateur.

En pratique, les experts recommandent souvent le choix du traitement standard, ou du plus utilisé. Le guide de la HAS ne préconise pas de choix particulier, mais précise que toutes les interventions de référence, quelles qu'elles soient, doivent être référencées et argumentées (27).

2.1.4.3. Mesure des effets sur la santé des interventions comparées

Le résultat relatif aux différentes stratégies comparées est, comme nous l'avons vu précédemment, mesuré en termes de bénéfice clinique direct : années de vie gagnées, nombre de décès ou de cas évités. Deux problèmes majeurs résident dans cette mesure de résultat.

Tout d'abord, des critères intermédiaires sont très souvent utilisés à la place du critère final de mortalité afin de mesurer l'efficacité d'une intervention. En effet, dans de nombreuses

pathologies, l'étude d'un critère intermédiaire est bien plus significative dans le résultat d'un traitement qu'un critère final de mortalité. Les exemples du traitement de la douleur, ou de pathologies psychiatriques, illustrent très simplement cette idée. Dans d'autres cas, tels que l'étude d'un antihypertenseur, l'intérêt du traitement ne devrait pas tant se mesurer sur son critère d'efficacité secondaire (baisse de la pression artérielle), mais bien sur son critère d'efficacité final de réduction de la mortalité (cardiovasculaire). Des critères composites de morbi-mortalité sont également utilisés, notamment en cardiologie. Cependant, ce type de critère peut doublement compromettre la lisibilité des résultats obtenus, de par l'hétérogénéité des unités de mesure. Quoiqu'il en soit, il est impératif de relier entre eux résultats intermédiaires et résultats finaux, afin d'attacher une mesure unique à un résultat final unique.

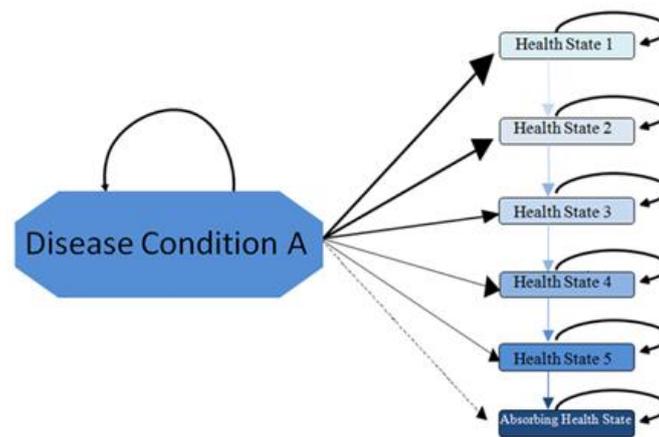
En second lieu se pose le problème du cadre de l'analyse. L'évaluation de l'efficacité est souvent encadrée au sein d'un essai clinique randomisé, en double aveugle. Or, ce cadre n'est pas optimal en vue de son intégration dans une étude pharmacoéconomique. En effet, l'efficacité du traitement qui ressortira de l'essai clinique est obtenue dans des conditions idéales d'utilisation du traitement, ne reflétant pas l'efficacité pragmatique des traitements considérés. C'est pourquoi il est préférable de mesurer l'efficacité des traitements sur la base d'études observationnelles et/ou de données pharmaco-épidémiologiques, afin de gagner en rigueur et en justesse au sein de l'étude pharmacoéconomique.

Les deux problèmes énoncés précédemment sont principalement rattachés à l'évaluation pragmatique des traitements. Pour pallier à cela, plusieurs approches ont été proposées. La première, par Schwartz et coll., est un schéma expérimental semblable à celui d'un essai clinique, mais avec des conditions plus souples en termes de sélection des patients. La population sélectionnée est ainsi plus représentative de la population réelle traitée. En pratique, l'application de ces schémas demande autant de moyens qu'un véritable essai clinique et est rarement mis en œuvre. Une alternative à ce schéma, recommandée par Drummond, est une étude observationnelle basée sur des patients non sélectionnés. Cette étude, voulant gommer les biais de sélection induits par un essai clinique, engendre cependant d'autres biais notamment de confusion, difficiles à maîtriser (27).

Un autre concept de plus en plus utilisé pour pallier à ces objections liées au recueil de l'efficacité via les essais cliniques est la modélisation. L'objectif est de rendre compte de situations complexes via une représentation simplifiée, raisonnée et formalisée, dans le but de mieux appréhender l'efficacité des différents traitements. Une des modélisations les plus

utilisées est la modélisation de Markov. Ce modèle décompose l'histoire de la pathologie en différents états de santé. L'évolution de la maladie est un processus stochastique représenté par des probabilités de transition entre ces états. Par exemple, en oncologie, un modèle markovien peut représenter des suites d'événements tels que la progression, la rémission, la rechute, la mort...(32) Ce processus d'évolution de la pathologie par stade, utilisé dans le modèle de Markov, est représenté ci-dessous.

Figure 20 : Evolution des stades d'une pathologie intégrée dans le modèle de Markov



Source : Pharmideas, Pharmacoeconomics, 2009

En outre, ce modèle est une simulation utilisée pour extrapoler des résultats cliniques dans un « monde réel », et déterminer simultanément les coûts associés aux différents traitements. Ce genre d'outil, bien que ne remplaçant pas une évaluation pragmatique, apporte néanmoins des renseignements non négligeables sur le profil pharmacoéconomique des médicaments.

2.1.4.4. Présentation des résultats

Les résultats d'une étude pharmacoéconomique doivent, comme pour les études cliniques, faire l'objet d'une analyse statistique. Les techniques statistiques habituelles peuvent être utilisées pour les effets cliniques observés. En revanche, cette même analyse statistique des données économiques est plus discutée. Les données doivent néanmoins faire l'objet d'une analyse statistique dans le but de tester la significativité et la variabilité des différences observées. Le test-t de Student ne permet pas une analyse des données économiques, à la distribution asymétrique fréquente. Une possibilité est le recours aux tests

non paramétriques de Mann-Whitney par exemple, au même titre que la log-transformation des données ou l'exclusion des cas extrêmes.

Une fois l'analyse statistique des données réalisée, l'étape suivante est la présentation des résultats. Le ratio coût-efficacité incrémental (ICER), égal au rapport des différences de coûts et d'efficacités entre les différents traitements comparés, est l'outil d'aide à la décision par essence. La HAS recommande l'utilisation de l'ICER pour la présentation des résultats d'une étude de pharmacoeconomie. Afin d'estimer la variabilité de l'ICER, deux approches sont décrites :

- Le *boot-straping*, technique de plus en plus utilisée, consistant à réaliser des échantillonnages itératifs au sein de la population étudiée afin d'obtenir un grand nombre d'ICER et d'en déterminer la variabilité,
- La technique dite des « extrêmes », de moins en moins utilisée. Cette technique, très simple à mettre en œuvre, utilise des intervalles de confiance pour les résultats, afin de calculer l'ICER le plus pessimiste (efficacité minimale pour le coût maximal) et l'ICER le plus optimiste (efficacité maximale pour le coût minimal) (27).

2.1.4.5. Validité des résultats : analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité est l'étape de vérification permettant de conclure à la robustesse des résultats obtenus (ICER). Pour chaque hypothèse importante réalisée au cours de l'étude pharmacoéconomique, des alternatives sont proposées et testées afin d'éliminer l'incertitude autour de cette hypothèse. Chaque hypothèse clinique ou économique peut être étudiée séparément (analyse univariée) ou toutes les hypothèses peuvent être prises ensemble au sein d'une analyse multivariée. Cette dernière est le plus souvent recommandée. En plus de la robustesse, l'analyse de sensibilité s'affaire à fournir une fourchette de résultats aux décideurs.

Enfin, toutes les guidelines internationales imposent une actualisation des résultats. Elle doit être réalisée lorsque les effets cliniques ou économiques sont différés de l'intervention évaluée. Cette actualisation est basée sur :

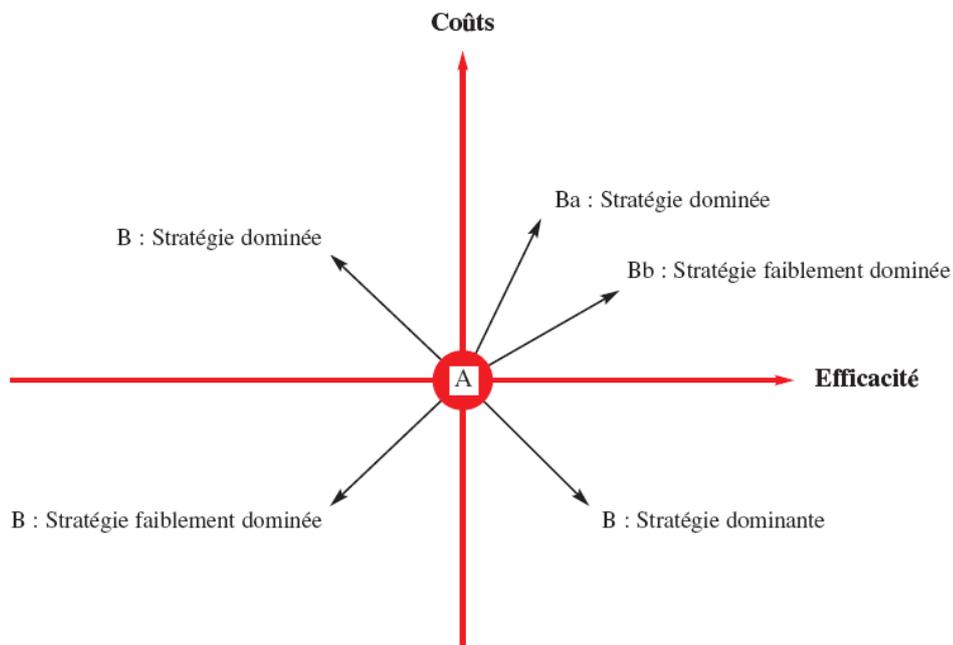
- Le concept de « préférence du temps présent »,
- La notion de « coût d'opportunité », basée sur le fait que différer une dépense peut rendre les capitaux disponibles pour d'autres actions.

Enfin, l'actualisation consiste à attribuer un poids inférieur aux paramètres futurs d'efficacité et/ou d'économie. Elle permet de rapporter les coûts et les résultats futurs à leur valeur présente. Le taux annuel d'actualisation recommandé est compris entre 3 et 5%. Le guide de la HAS recommande d'actualiser les coûts et les résultats à un taux de 4% pour un horizon temporel inférieur à 30 ans, avec une décroissance jusqu'à 2% au-delà (27).

2.1.5. Interprétation des résultats

L'interprétation d'un ratio coût-efficacité incrémental est une étape particulièrement délicate de l'évaluation pharmacoéconomique. De façon schématique, les résultats peuvent se répartir sur une figure à quatre cadrans, où l'efficacité est représentée en abscisse et les coûts en ordonnée.

Figure 21 : Représentation schématique des résultats d'une analyse de coût-efficacité



Source : Woronoff-Lemsi M-C. et coll, Approche pharmacoéconomique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques

- Dans le cadre supérieur droit, la stratégie thérapeutique B est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie thérapeutique de référence A. Dans cette situation, c'est au décideur d'évaluer ce qu'il souhaite investir pour obtenir une majoration d'efficacité et conclure à un produit coût-efficace. Deux cas peuvent être décrits : d'une part, la stratégie thérapeutique située en Ba est dite « dominée », avec un ratio coût-efficacité

peu acceptable. Cette stratégie a peu de chances d'être choisie. D'autre part, la stratégie positionnée en Bb est dite « faiblement dominée » avec un ratio coût-efficacité plus acceptable, et donc une probabilité plus forte d'être adoptée.

- Dans le cadre supérieur gauche, la stratégie thérapeutique B est moins efficace et plus coûteuse que A. La stratégie B est « dominée », et sera refusée.
- Dans le cadre inférieur gauche, B est moins efficace et moins coûteux que A. Dans ce cas, le traitement B est « faiblement dominé » par le traitement A. Il en résulte généralement une faible probabilité d'adoption de la stratégie thérapeutique B.
- Enfin, dans le cadre inférieur droit, B est plus efficace et moins coûteux que A. Le traitement B est « dominant », et sera évidemment préféré (33).

Il est fréquent que le résultat d'une étude pharmacoéconomique pour un nouveau traitement se situe dans le cadre supérieur droit : plus efficace, plus coûteux. Le choix peut être réalisé selon les ressources disponibles ou en fonction de ce que le décideur est prêt à investir. Dans le cas du ratio coût-bénéfice, ou coût par QALY, des seuils d'acceptation d'aide à la décision ont été établis dans plusieurs pays, de manière plus ou moins formelle. Au-delà de ces ratios, l'utilisation du nouveau traitement est jugée non acceptable. En Europe, ce seuil est établi à 20 000 €/QALY. En Angleterre, cette valeur seuil est traduite à £30,000/QALY. Les Etats-Unis plafonnent le seuil de ce ratio à une valeur de \$50,000/QALY. Selon l'OMS, il est possible de considérer qu'un traitement inférieur à une fois le PIB par tête est « bon marché », tandis qu'un QALY supérieur à 3 à 5 fois ce PIB est très coûteux, donc potentiellement à rejeter. Potentiellement, car la prise de décision peut être multifactorielle, dépendre de l'aire thérapeutique du nouveau traitement, des thérapies existantes... (34) Il n'existe donc pas un, mais plusieurs seuils d'acceptabilité selon les pays et leurs systèmes de protection sociale (27).

2.2. Un outil d'importance grandissante pour l'industrie pharmaceutique

Originellement, la pharmacoéconomie est un outil utilisé par les décideurs de santé dans le but de réaliser des choix éclairés sur les nouveaux traitements en demande de mise sur le marché, ou sur des révisions de thérapies déjà existantes. Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est octroyée cet outil de plus en plus élaboré, et l'utilise principalement autour de deux finalités. D'une part, le recours à la pharmacoéconomie par l'industrie pharmaceutique est un moyen d'anticiper la réaction des décideurs de santé.

D'autre part, l'application de cette discipline lors du développement d'un médicament peut jouer un rôle de véritable guide d'efficience du produit.

2.2.1. La pharmacéconomie comme outil d'aide à la décision R&D

Une analyse de pharmacéconomie est traditionnellement employée pour comparer des traitements entre eux sur des critères conjoints de coûts et d'efficacité. L'industrie pharmaceutique a étendu cette première utilité en appliquant la pharmacéconomie aux stades de développement précoces du médicament. L'utilisation de la pharmacéconomie à ces stades entend améliorer l'allocation des ressources autour du candidat-médicament. L'optimisation de l'allocation des ressources sous-entend à la fois une maximisation du chiffre d'affaires, parallèlement à une minimisation des coûts. Ce type d'analyse devient alors un véritable outil d'aide à la décision en interne, guidant vers les choix les plus efficaces tant au niveau du développement d'un candidat-médicament, qu'au niveau du portefeuille-produits dans sa globalité. En outre, la pharmacéconomie est bien plus qu'une simple contribution à un dossier à destination des payeurs (35).

2.2.1.1. Management du portefeuille-produits

Au cours des phases précoces de développement clinique, l'industriel doit souvent faire face à une problématique de sélection de ses projets, à un moment où il est encore très difficile de distinguer les projets viables de ceux qui ne le sont pas. Certes, la majorité des projets peut avoir un réel potentiel thérapeutique mais il n'en est pas moins vrai que les projets non viables économiquement ne verront jamais le jour. A ce stade, des décisions relativement incertaines sont réalisées et des ressources considérables en R&D sont allouées entre ces différents projets. La pharmacéconomie peut être un solide support de décision relative à la sélection des projets (35).

L'analyse de pharmacéconomie étudie avec rigueur l'intégralité des coûts rattachés au développement d'un médicament, et conclut quant à son potentiel de coût-efficacité. De telles informations concourent à des décisions de *go/no go* pour chacune des thérapies envisagées. En effet, les résultats d'une étude pharmacéconomique peuvent pointer des projets non viables économiquement, qu'il ne sera pas possible d'amener à un stade avancé de développement clinique. Comme énoncé dans la publication de Miller et coll. (35), « a lot of things are technologically possible, but only the economically feasible products will become a reality ». La pharmacéconomie apporte des outils puissants d'aide à la décision *go/no go*, et

au choix d'interrompre les projets non viables économiquement. Elle permet ainsi de focaliser ses ressources sur les projets les plus « attractifs » et prometteurs.

L'intégration de la pharmacéconomie à un stade précoce de développement clinique est d'autant plus importante que les coûts associés au développement d'un médicament sont croissants d'une phase I à une phase III. Ainsi, les réductions de dépenses relatives au développement seront d'autant plus importantes que les décisions d'interruption des projets non viables seront anticipées précocement. Selon l'enquête réalisée par DiMasi (36), incluant 68 projets issus de 10 sociétés pharmaceutiques, près de la moitié des décisions d'interruption de projets sont réalisées durant la phase II de développement clinique. Selon l'étude, si le déplacement de la phase II à la phase I des décisions d'abandon d'un quart des échecs est réalisé, l'impact de réduction des dépenses s'échelonne de \$ 21.9 millions à \$ 37.8 millions. Selon le même raisonnement, l'impact sur le coût du déplacement de seulement 5% de l'ensemble des échecs post-phase III ou révision réglementaire à des phases antérieures est quantitativement similaire à un déplacement de 23% de tous les échecs de la phase II à la phase I de développement clinique. Déplacer 5% de tous les échecs de phases III ou de révisions par les autorités de santé à des stades de développement plus précoces réduit les coûts de développement clinique de \$ 19.6 millions à \$ 29.4 millions, selon la phase de déplacement de l'échec. En termes de pourcentages, le déplacement de tous les échecs cliniques de la phase III à la phase I pourrait aboutir à une réduction des coûts de développement clinique de 7.1% (36).

Ainsi, les réductions de dépenses engendrées par un meilleur management du portefeuille-produits sont majeures. Une prise de décision précoce éclairée par une analyse économique peut avoir un impact conséquent sur les dépenses en R&D de l'industriel. L'intégration de la pharmacéconomie en stade de développement clinique peut permettre une réattribution importante des économies réalisées sur des projets non viables au profit d'autres projets attractifs. L'allocation des ressources devient plus efficace, et les projets de R&D optimisés.

2.2.1.2. Design des programmes de développement clinique et non-clinique

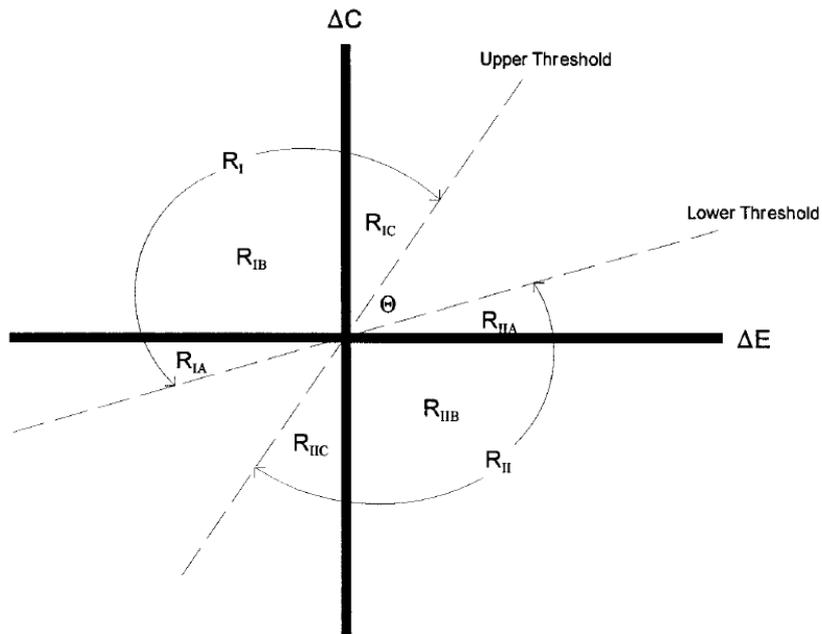
L'amélioration de l'efficacité en R&D peut prendre deux formes : d'une part, une meilleure efficacité allocative, décrite précédemment à travers une sélection éclairée et précoce des projets dans lesquels investir. D'autre part, une amélioration de l'efficacité

technique, consistant à identifier la meilleure façon d'atteindre un objectif jugé d'intérêt. Ces deux formes concourent à une optimisation des ressources de R&D.

L'efficacité technique, appliquée au développement d'un médicament, peut être définie comme la voie la moins coûteuse amenant à la démonstration d'un critère d'évaluation clinique (*endpoint*). L'amélioration de cette efficacité technique met donc en jeu des problématiques de design des essais cliniques (35). Une enquête a été réalisée par DiMasi et coll. (37), afin de rendre compte de la place de la pharmacoeconomie au sein de l'industrie pharmaceutique. L'investigation a été menée auprès de 45 chefs de départements issus de 31 sociétés pharmaceutiques (16 sociétés américaines, 14 sociétés européennes et une « transnationale »). L'enquête traduit le réel rôle de la pharmacoeconomie dans la conception des essais cliniques. Le travail réalisé au sein des départements de pharmacoeconomie apporte un support à la sélection de paramètres-clé des essais cliniques. Ainsi, selon l'enquête, 71% des départements de pharmacoeconomie investigués ont un rôle dans le choix du comparateur de l'essai clinique, et 59% dans la détermination de la taille de l'échantillon de l'essai. De façon moins importante mais non négligeable, 44% ont un rôle dans le choix du lieu de l'étude, 42% dans l'indication, et 29% dans le dosage du candidat-médicament. La pharmacoeconomie permet d'orienter le choix des éléments concevant l'essai clinique sur la voie de l'efficacité.

La publication de Willan et coll. (38) illustre l'utilisation de la pharmacoeconomie en tant qu'outil de détermination de la taille de l'échantillon d'un essai clinique. L'article décrit une approche de détermination de la taille de l'échantillon, en reliant ce paramètre au caractère coût-efficacité du candidat-médicament. Dans ce cas, les principes conventionnels d'inférences statistiques sont utilisés pour quantifier l'incertitude relative à l'estimation de l'ICER. Le résultat de cette approche est une représentation graphique présentant les efficacités en abscisse et les coûts en ordonnée. La détermination de la taille de l'échantillon est abordée à travers l'analyse coût-efficacité, en considérant l'angle formé par la limite supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance de l'ICER. Cet intervalle ne doit pas dépasser une valeur spécifiée, elle-même égale à l'angle délimité par deux droites passant par l'origine, dont les pentes sont égales : au maximum que le payeur est prêt à payer pour le gain d'une unité d'efficacité d'une part, à ce que le payeur considérerait comme « une bonne affaire » pour gagner une unité d'efficacité d'autre part.

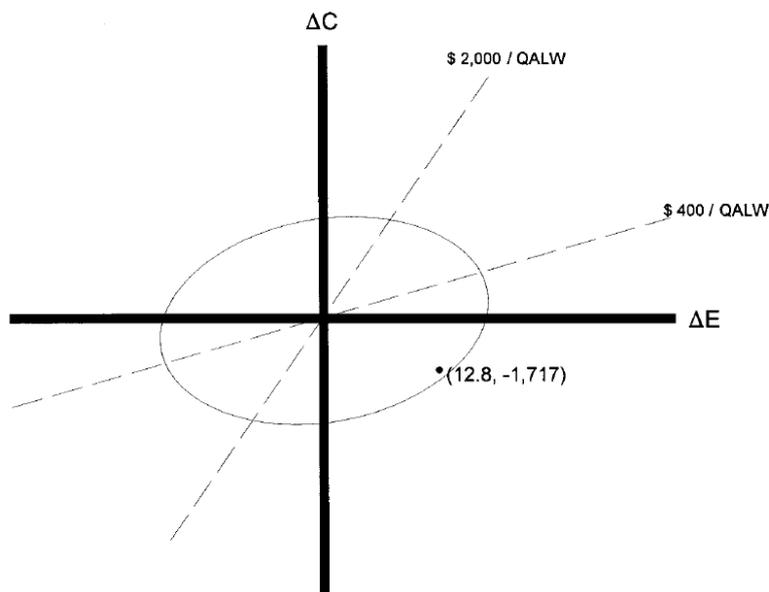
Figure 22 : Représentation graphique de la région de coût-efficacité



Source: Willan et coll., Sample size and power issues in estimating ICER from clinical trials data

La taille de l'échantillon requise dépend des valeurs de la différence $\Delta C - \Delta E$. Le plan représentant $\Delta C - \Delta E$ est divisé en deux régions : l'une pour laquelle la taille de l'échantillon est adéquate, l'autre non. Les régions sont séparées par une ellipse centrée sur l'origine, et la taille de l'échantillon est adéquate uniquement pour des valeurs en-dehors de cette ellipse.

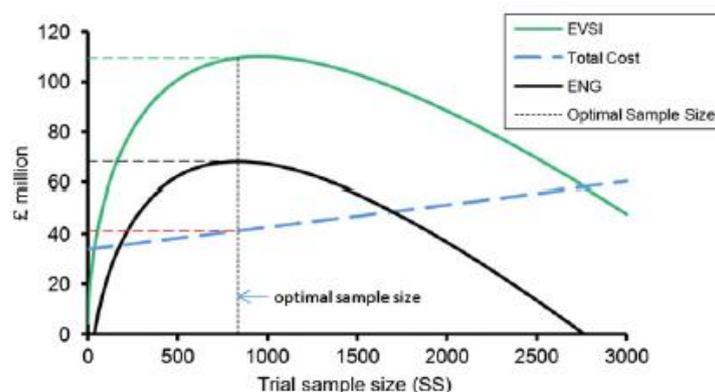
Figure 23 : Représentation graphique de la frontière ellipsoïdale de coût-efficacité



Source: Willan et coll., Sample size and power issues in estimating ICER from clinical trials data

Par ailleurs, des techniques particulières de pharmacoeconomie ont été développées dans le but de contribuer spécifiquement à la conception de programmes de développement clinique. L'une d'entre elles, la « Valeur de l'Information » (*Value of Information, VoI*) est de plus en plus retrouvée dans la littérature. La VoI repose sur l'idée qu'il existe une différence notable en termes de gain à partir de décisions basées sur une information parfaite comparée à des décisions en proie à des incertitudes. Les mauvaises décisions, comme par exemple poursuivre l'attribution de ressources à un projet qui n'est et ne sera pas coût-efficace, sont prises dans l'obscurité d'incertitudes. L'information est donc dite « de valeur » si elle réduit les chances d'aboutir à une mauvaise décision. Cette technique introduit le concept de « Valeur Attendue de l'Information Parfaite » (*Expected Value of Perfect Information, EVPI*), qui correspond grossièrement au montant maximum qu'un décideur est prêt à payer pour éliminer toutes les incertitudes. L'application de la VoI au développement d'un candidat-médicament est donc basée sur cette nécessité d'informations robustes et donc de réduction des incertitudes, afin d'optimiser le développement du médicament et sa mise sur le marché future. En estimant la VoI et en quantifiant l'incertitude, les industriels adoptent un meilleur management des risques via l'accès à une information plus exacte (35). Cette technique de VoI est mise en œuvre dans un papier de Hall et coll. (39), en vue de déterminer notamment la taille de l'échantillon d'un essai clinique. La représentation graphique associée à la détermination de la VoI est la suivante :

Figure 24 : Représentation graphique de la VoI pour la détermination de la taille d'échantillon optimale



Source : Hall et coll., Health economics in drug development : efficient research to inform healthcare funding decisions

Dans cette représentation basée sur la VoI, la taille de l'échantillon est portée par l'axe des abscisses, les coûts en ordonnées. Le coût total associé à la recherche englobe un coût

initial et un coût par patient. La « Valeur Attendue de l'Information de l'Echantillon » (Expected Value of Sample Information, EVSI) décrit une courbe, où le maximum représente la valeur optimale de l'échantillon ($x = 800$ patients). A cette valeur, le « Gain Net Attendu » (Expected Net Gain, ENG) est également à son maximum. L'ensemble représente donc le bénéfice global de la recherche, à la fois en termes de finances et de santé.

Finalement, les approches pharmacoéconomiques penchées sur la détermination de paramètres d'essai clinique (ici, taille d'un échantillon) sont nombreuses, mais ont tous la même finalité : prendre en compte un maximum d'informations, notamment sur le plan économique, afin de fournir un résultat vecteur d'efficacité pour le développement du médicament.

2.2.1.3. Stratégie d'optimisation du *pricing*

Au cours du développement clinique du médicament, l'industriel doit nécessairement envisager les principaux éléments commerciaux de ce candidat-médicament, notamment son prix. L'industriel a recours à deux analyses majeures afin de déterminer le rang optimal de ce prix : une analyse financière interne et une analyse de l'environnement. Ces deux analyses explorent respectivement l'environnement interne, notamment l'ensemble des coûts inhérents au développement du médicament, et son environnement externe, scrutant les thérapies concurrentes, leur positionnement et leur prix. A ce stade précoce de développement, une étude pharmacoéconomique apporte une dimension complémentaire à ces deux analyses. Elle fournit une analyse très complète du médicament au niveau épidémiologique, clinique et économique, et insère le caractère coût-efficace du candidat-médicament.

L'étude de pharmacoéconomie apporte donc des éléments nouveaux à la stratégie de *pricing*. Comme décrit dans la publication de Clemens et coll. (40), elle peut être spécifiquement utilisée autour de deux finalités. D'une part, comprendre la sensibilité des résultats de coût-efficacité attendus selon différents prix est une information précieuse. Grâce aux modèles pharmacoéconomiques, on peut directement identifier l'impact d'un changement de prix sur le caractère coût-efficace du médicament. Cet outil permet par exemple d'élaborer une fourchette de prix pour laquelle le médicament est coût-efficace. D'autre part, plutôt que de faire varier ce prix, l'industriel peut choisir de le fixer à un certain niveau. Cela permet d'identifier le profil du candidat-médicament requis (efficacité, tolérance,...) afin d'atteindre un caractère coût-efficace et une viabilité commerciale.

En outre, la pharmacéconomie peut venir compléter la stratégie *pricing* du candidat-médicament en l'enrichissant de nouvelles informations. Une stratégie basée sur une analyse exhaustive (interne, externe, pharmacéconomique) a d'autant plus de chances de prodiguer un *pricing* correct, se rapprochant de la réalité commerciale.

2.2.2. Une place croissante dans l'accès au marché

L'industrie pharmaceutique est confrontée à une pression grandissante des payeurs relative aux dépenses liées aux médicaments. Le développement d'outils de pharmacéconomie est le reflet de l'importance montante de la nécessaire efficacité des nouveaux traitements. Dans le passé, l'accès au marché du médicament se basait sur trois piliers uniques : qualité, sécurité, efficacité. A présent et au sein d'un nombre croissant de pays développés, la tendance est à l'émergence d'un quatrième pilier : coût-efficacité. Tout comme les industriels doivent apporter des preuves quant aux trois conditions primaires à l'accès au marché, il devient indispensable de fournir de surcroît les preuves d'efficacité du candidat-médicament. Face à ce nouveau challenge, l'industrie pharmaceutique se restructure, la stratégie d'accès au marché s'adapte à ce nouvel élément, l'anticipation face aux payeurs se forge.

2.2.2.1. Place de la pharmacéconomie dans l'accès au marché au niveau mondial

Le champ de l'évaluation médico-économique est établi de manière plus ou moins formelle dans la moitié des pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) (41). Les pays les plus impliqués dans le domaine ont mis en place des guidelines permettant une harmonisation de sa mise en œuvre. Les premières rédactions de guidelines ont eu lieu en Australie et au Canada, respectivement en 1990 et 1991. Ces guidelines ont été rendues obligatoires en 1993 en Australie et en 1994 au Canada, puis ont fait l'objet de révisions. Ces deux pays sont très avancés dans le domaine de la pharmacéconomie et ont déjà un recul intéressant sur le sujet (42).

De leur côté, les Etats-Unis ont diffusé six documents entre 1995 et 1999, dont les objectifs et les principes sont spécifiques à leurs auteurs respectifs. On distingue les guidelines de l'Association américaine de l'industrie pharmaceutique (PhRMA), de la Food and Drug Administration (FDA), d'experts à la demande du Public Health Service (Panel on cost-effectiveness in Health and Medicine), des universitaires du LDI, du Center of Disease

Control and Prevention, et de certains MCO. Cependant, le cas des Etats-Unis est particulier, car les guidelines s'appliquent essentiellement aux résultats pharmacoéconomiques utilisés comme arguments marketing dans les campagnes publicitaires. Une utilisation de ce type doit être autorisée par la FDA.

La Nouvelle-Zélande et le Japon éditent quant à eux des guidelines dans le domaine de la santé depuis 1993 et 1994. En Nouvelle-Zélande, c'est depuis 1993 que des critères de coût et d'efficacité des médicaments sont intégrés dans les décisions concernant leur remboursement. Au Japon, les négociations de prix des nouveaux produits intègrent des données pharmacoéconomiques. Néanmoins, les guidelines précédemment décrites ne sont pas de réelles guidelines pharmacoéconomiques, car elles n'abordent pas de méthodologie de manière précise (42).

Enfin, l'Europe a amorcé une réflexion sur le sujet des guidelines pharmacoéconomiques depuis une dizaine d'années, mais la mise en place officielle des recommandations est très récente. Les pays les plus actifs sont les Pays-Bas, la Finlande, la Norvège, l'Italie et l'Angleterre. La France, la Belgique, l'Allemagne ou l'Espagne sont encore dans une situation confuse. Malgré ces disparités entre pays européens, il est important de souligner l'effet de levier prodigué par l'Angleterre, plus particulièrement par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), organisme indépendant financé par le Ministère de la Santé. Selon l'article de Paul et coll. (43), le NICE est sans doute l'Agence d'évaluation des technologies de santé la plus influente au monde. Contrairement aux autres Agences, le NICE est bien plus ouvert et communicant dans son processus de réévaluation et de promulgation de nouvelles évaluations. Des preuves anecdotiques suggèrent une quantité significative de contacts entre le NICE et des Agences similaires existantes ou en création. Le NICE est perçu comme étant à la pointe de l'évaluation des technologies de santé, et il est attendu que les Agences internationales adoptent ses recommandations.

En outre, l'objectif de ces guidelines varie selon les pays. Au Canada, la définition d'une guideline est un moyen d'inscription à un formulaire de médicaments. Dans ce cas précis, chaque province a la responsabilité d'établir son propre formulaire de médicaments. Le plus souvent, les guidelines en pharmacoéconomie visent à l'accès au remboursement et/ou à la fixation du prix. C'est le cas de l'Australie et des pays européens, dans lesquels des procédures précises et centralisées d'accès au remboursement et de négociation des prix ont été dictées. D'un point de vue d'économie de la santé, il existe une réelle séparation entre

décision du prix et décision du remboursement. Dans ce sens, l'évaluation économique du médicament peut constituer un lien implicite entre ces deux étapes. L'impact de la pharmacoeconomie sur chacune de ces décisions est cependant complexe à analyser : de nombreux facteurs exogènes interviennent dans la prise de décision. Une chose est sûre : les études pharmacoéconomiques sont un facteur de plus en plus important dans l'inscription au remboursement d'une spécialité pharmaceutique. Cette affirmation est notoire en Finlande, aux Pays-Bas, au Portugal, en Norvège, en Italie et au Danemark. En revanche, leurs intégrations comme arguments dans les négociations de prix sont beaucoup plus progressives (42).

Ainsi, de plus en plus de pays envisagent l'introduction de guidelines avant toute décision de remboursement et/ou de prix de tout nouveau produit. En Europe, l'évaluation économique du médicament tend à devenir la « quatrième exigence » (*fourth hurdle*) en matière de mise sur le marché. Cette évaluation trouve sa place dans le cadre de la fixation des prix et de décisions de remboursement. Dans certains pays européens tels que l'Allemagne, le Danemark, les Pays-Bas, l'Espagne et l'Angleterre, les guidelines seront utilisées dans le cadre de recommandations de traitement. Les médecins prescripteurs sont de plus en plus tenus de considérer les critères économiques dans leurs pratiques, et deviennent de ce fait des interlocuteurs privilégiés de la pharmacoeconomie. Dans la même idée, les Autorités de Santé souhaitent communiquer aux professionnels de santé les études économiques qui sont réalisées : c'est le cas au Portugal, en Norvège et en Angleterre.

2.2.2.2. L'accès au marché en France et la pharmacoeconomie

L'évaluation pharmacoéconomique est un domaine en développement, cherchant sa place au sein du paysage sanitaire français. A l'heure actuelle, afin d'accéder au marché français, un candidat-médicament doit tout d'abord recevoir une AMM, sur la base de critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'AMM est délivrée soit par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), soit par son homologue européen l'*European Medicines Agency* (EMA). Tous les médicaments éligibles sur la base du rapport bénéfice/risque peuvent être mis à la disposition des patients français, mais ne sont pas forcément pris en charge. Dans un second temps intervient la Commission de la Transparence de la HAS dans un but double. Le premier est d'évaluer le Service Médical Rendu (SMR) du médicament en vue de déterminer son taux de remboursement par l'Assurance Maladie. L'évaluation du SMR prend en compte :

- L'efficacité et les effets indésirables du médicament,
- La place du médicament au sein de la stratégie thérapeutique,
- La gravité de la pathologie,
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du nouveau traitement,
- L'intérêt de santé publique (ISP) du médicament.

Le résultat du SMR peut être important, modéré, faible ou insuffisant.

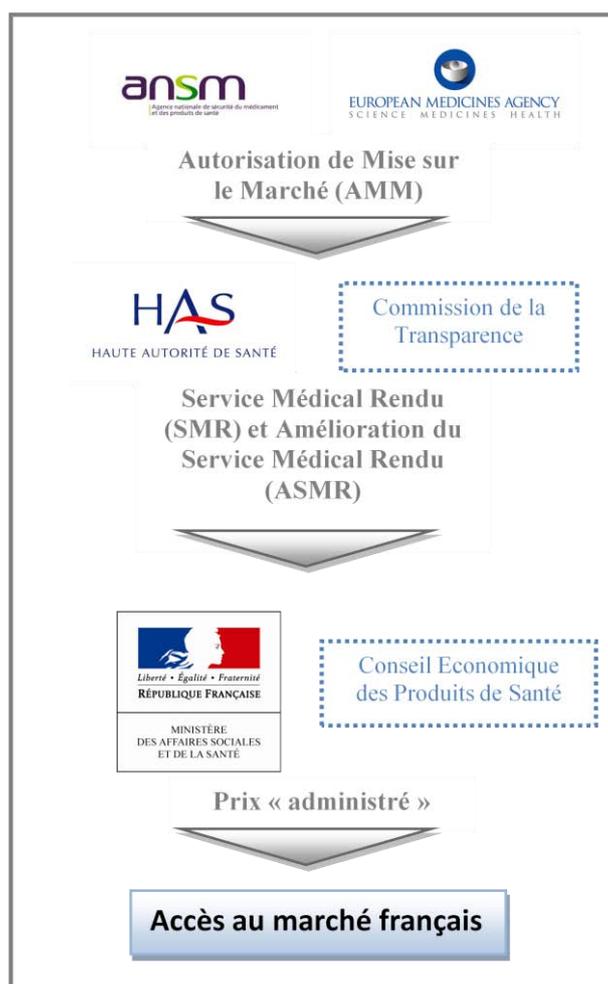
La seconde évaluation de la Commission de Transparence de la HAS concerne l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui évalue l'efficacité relative du médicament par rapport aux autres traitements disponibles sur le marché, et son impact potentiel sur les stratégies thérapeutiques déjà en place. Le résultat de l'ASMR s'échelonne sur cinq niveaux :

- I : innovation majeure,
- II : importante,
- III : modérée,
- IV : mineure,
- V : pas d'amélioration.

La Commission de la Transparence de la HAS remet un avis d'ASMR au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), qui prendra en considération ce résultat dans la détermination du prix du médicament. Par ailleurs, le CEPS applique les orientations ministérielles à la fixation du prix du médicament, au suivi des dépenses et à la régulation financière du marché, afin de fixer le « prix administré » de ce médicament.

L'ensemble du processus d'accès au marché français est repris dans le schéma ci-après.

Figure 25 : Processus d'accès au marché du médicament en France



Source : Le Moniteur Hospitalier, Dossier La Pharmacoéconomie, mai 2012

Ainsi, l'accès au marché français se rapporte principalement à des critères de sécurité et d'efficacité du médicament. Les études pharmacoéconomiques n'ont pas encore une place attirée au sein du processus de remboursement et de fixation du prix du médicament. Néanmoins, le recours à l'outil pharmacoéconomique est de plus en plus encouragé dans le paysage sanitaire français, comme en témoignent certains éléments récents. Deux étapes majeures ont été franchies sur la voie de l'acceptation des études pharmacoéconomiques dans l'évaluation du médicament.

Tout d'abord, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2008 intitulée dans son article 41 que dans le cadre de ses missions, la HAS « émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces ». De surcroît, la LFSS de 2012 a réitéré l'importance d'intégrer l'évaluation pharmacoéconomique dans l'évaluation des produits de santé.

Le deuxième grand pas vers l'adoption de la pharmacoeconomie au sein du schéma d'accès au marché français a été la création en 2008 de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) au sein de la HAS. La CEESP est une commission pluridisciplinaire dédiée à l'évaluation économique et à l'évaluation d'actions et programmes de santé publique. Elle permet ainsi de prendre en compte une nouvelle dimension dans la décision publique et dans la décision des professionnels, relative à l'efficacité des stratégies et/ou produits de santé. L'expertise médico-économique de la CEESP complète l'expertise médicale de la Commission de la Transparence, de la Commission d'évaluation des produits et prestations (pour les dispositifs médicaux), et de la Commission d'évaluation des actes professionnels (44). Cette nouvelle fonction donnée à la HAS est une étape importante vers la prise en considération de la constituante économique dans l'évaluation du médicament. En outre, les travaux de la CEESP ont abouti à la réalisation d'un « Guide Méthodologique de la HAS » paru en octobre 2011, répertoriant les choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Le guide spécifie d'ailleurs que « dès 2008, la HAS a intégré dans son programme de travail des travaux d'évaluation économique, avec pour ambition de progresser dans la formulation de ses méthodes, au fil des travaux réalisés et en concertation avec ses interlocuteurs » (31). Ce guide méthodologique aborde de nombreux points, parmi lesquels :

- Les choix méthodologiques structurants de l'évaluation économique en santé,
- Les choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats,
- Les choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts,
- Les choix méthodologiques pour la modélisation de l'évaluation économique.

Ce travail exhaustif est le reflet d'un positionnement de l'outil pharmacoeconomique, qui trouve un cadre et une harmonie au sein de la HAS.

Un dernier exemple également significatif concerne le dernier Plan Cancer 2009-2013. Ce Plan recommande de réaliser des études pharmacoeconomiques afin d'évaluer de façon globale et optimale le bénéfice et les risques inhérents à l'utilisation de nouvelles molécules en post-AMM. Le but de ces études est également de mieux connaître les rapports bénéfice-risque et coût-utilité des nouvelles stratégies en cancérologie (27).

Tous ces éléments sont révélateurs de l'importance montante de l'étude pharmacoeconomique dans l'évaluation du médicament. Bien que sa place ne soit pas

clairement établie au sein de l'environnement sanitaire français, son intégration est néanmoins progressive. Face aux contraintes budgétaires croissantes dans le secteur de la santé, et de la place montante de la pharmacoéconomie dans l'évaluation du médicament en Europe, cette analyse est sans doute amenée à trouver une place à part entière dans le processus d'accès au marché français.

2.2.2.3. La pharmacoéconomie, outil d'optimisation à l'accès au marché du médicament pour les industriels

Alors que l'industriel devait auparavant fournir un dossier établissant les preuves de qualité, sécurité et efficacité du médicament, il est à présent de plus en plus incité à apporter des preuves supplémentaires de coût-efficacité auprès des Instances de Santé. En effet, à l'échelle planétaire, les Autorités de Santé sont de plus en plus regardantes quant à l'évaluation pharmacoéconomique du médicament. Cette tendance se dessine peu à peu dans le paysage sanitaire français. Il est indispensable à l'industriel d'anticiper ces nouvelles barrières à l'accès au marché, et a fortiori la réaction des payeurs lors de l'examen du dossier du médicament.

Afin d'optimiser l'accès au marché du médicament, l'industriel peut avoir recours à certaines tactiques multipliant les chances d'approbation de la mise sur le marché. La finalité est de montrer la *value for money* du médicament, où les coûts relatifs au médicament sont amplement justifiés par son efficacité. La *value for money* se réfère ainsi à la valeur du médicament pour le patient, apportant la preuve d'une bonne efficacité à un prix raisonnable et compétitif (45). Un moyen notable en vue de maximiser les chances de mise sur le marché est de définir la bonne population-cible. En effet, l'industriel peut réaliser un essai clinique chez des sous-groupes de population homogènes, qui sont les plus à risque pour la pathologie traitée. Ces sous-populations de patients seront également les populations les plus « coût-efficaces ». Les sous-ensembles de populations sont une aire de grande valeur pour les Autorités de remboursement. En effet, les payeurs cherchent à cibler les thérapies chez les populations de patients les plus susceptibles à en bénéficier une fois sur le marché, et de minimiser ainsi l'impact budgétaire (45). Il est important que les industriels identifient la population de patients appropriée pour la soumission du dossier auprès des Autorités de Santé, en anticipation aux restrictions de ces derniers. Postérieurement à la mise sur le marché, les industriels pourront alors étendre l'indication et cibler une plus large population de patients.

De la même façon, le choix de critères d'évaluation (*endpoints*) corrects est grandement valorisable auprès des Autorités de Santé, tandis qu'une mauvaise désignation de ces critères peut être préjudiciable pour la recevabilité de l'essai clinique. Il est donc primordial pour un industriel d'évaluer le positionnement pharmacoéconomique du candidat-médicament lors de son processus de développement, et de désigner en conséquence les *endpoints* adaptés. Etre attentif à ce choix engendrera des résultats d'efficacité optimisés pour les *endpoints* choisis et valorisera le candidat-médicament auprès des Autorités de Santé.

2.2.2.4. Des échanges industriel-payeur de plus en plus précoces

Dans l'ancien schéma de développement d'un médicament, l'industriel menait seul les phases cliniques successives du candidat-médicament ; recueillait un grand nombre de données relatives à la qualité, sécurité et efficacité du médicament ; puis soumettait une compilation de ces informations aux Autorités de Santé. Comme nous l'avons émis précédemment, l'influence du payeur a une place grandissante lors du développement du médicament. Si grandissante que ce dernier est impliqué de plus en plus concrètement dans le développement du médicament ; l'industriel ne mène plus l'essai clinique de manière isolée, mais avec le support des payeurs.

Deux exemples de grandes sociétés pharmaceutiques illustrent bien cette tendance (46). Durant l'année 2008, GSK avait choisi d'inviter des régulateurs de toute l'Europe à étudier leur portefeuille de produits pré-commercialisables (*mid to late stage*). Selon P. Vallance, *Head of Drug Discovery* chez GSK: « The purpose was not specifically to ask what they want us to do with the medicines, but to understand the reimbursement issues. » Ainsi, l'intervention des payeurs au cours du développement du candidat-médicament permet aux industriels de mieux comprendre les perspectives du remboursement. L'industriel intègre au plus tôt les problématiques du remboursement et leur impact sur le développement du candidat-médicament. De façon similaire, Novartis a fait ce choix de consulter les payeurs à un instant précoce du développement. Pour J. Grueger, *Head of Global Pricing and Reimbursement* : « We try to reach out to payers to get some kind of common understanding of the unmet need that a product is going to fill, how we will demonstrate that it is a solution and what we will enable payers to review the product quickly and hopefully positively. » Une consultation précoce des payeurs permet aux industriels d'anticiper au plus tôt les futures barrières d'accès au marché, de bien construire le développement du candidat-médicament et ainsi de maximiser les chances de sa mise sur le marché.

Les sociétés pharmaceutiques ont donc cette nouvelle opportunité d'être conseillées par les Autorités de Santé avant la soumission du dossier au remboursement (45). Certaines Autorités de Santé ont même établi des groupes de consultants dont le rôle est d'aider les industries pharmaceutiques à se concentrer sur l'obtention de preuves suffisantes en vue d'un remboursement optimal. Ils prodiguent notamment des conseils sur les données requises, les populations de patients spécifiques, les comparateurs appropriés... L'aide est apportée dès la phase II de développement clinique, et peut être poursuivie jusqu'au lancement du médicament.

Actuellement, une initiative-pilote impliquant cliniciens, agences d'évaluation des stratégies thérapeutiques, représentants de patients, payeurs, autorités réglementaires et sociétés pharmaceutiques en France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Suède et Angleterre est en cours afin de tester les bénéfices de consultations « multi- parties prenantes » tôt dans le développement du médicament. Le but de cette consultation multiple est d'améliorer la transparence et l'état de préparation de toutes les parties (45).

2.3. Une clé d'action pour les sociétés de biotechnologie ?

Les sociétés de biotechnologie définissent majoritairement des structures recentrées vers la science, vectrices d'innovation auprès des industries pharmaceutiques. Depuis quelques années, elles acquièrent une place grandissante au sein du tissu des industries de la santé, conservant un business model qui leur est propre. De récentes études ont mis en exergue les premières difficultés auxquelles sont confrontées ces sociétés jusqu'alors en pleine expansion. Ainsi, l'apport d'innovation n'est plus suffisant à la pérennité d'une société de biotechnologie. Afin de survivre et se développer, la société doit relever les contraintes, prodiguer toujours plus de preuves inhérentes à son portefeuille-produits, et se révéler attractive vis-à-vis de ses concurrentes sur un plan international.

2.3.1. Les sociétés de biotechnologie, prestataires d'innovation de l'industrie pharmaceutique

Les industries pharmaceutiques ont entrepris une véritable course à l'innovation, où les sociétés de biotechnologie ont une place entière. Les relations pharma-biotech sont grandissantes et deviennent finalement indispensables au développement de l'un et l'autre. Les exigences des payeurs, auxquelles l'industrie pharmaceutique est fortement confrontée,

atteignent de façon inévitable le monde de la biotechnologie, secteur jusqu'alors relativement protégé et flamboyant.

2.3.1.1. Une répercussion des contraintes de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique doit faire face à des conditions de plus en plus exigeantes dans le domaine de l'accès au marché de leurs médicaments. En France notamment, le durcissement de ces conditions a pris une nouvelle dimension depuis la Réforme 2011 du Médicament, suite à « l'affaire Médiator » (47). Dans cette Réforme, la notion de « valeur ajoutée thérapeutique » devient centrale dans le cadre de la mise sur le marché d'une nouvelle stratégie thérapeutique. Des données comparatives avec des médicaments de référence sont impératives. De façon moins formelle mais néanmoins énoncé, un rapprochement entre le CEPS et la HAS en vue de former un NICE « à la française » a été envisagé, afin d'institutionnaliser d'autant plus la valeur médico-économique du médicament. Comme nous l'avons vu précédemment, la constituante économique prend une place grandissante au sein du développement du médicament par les industriels et de son évaluation. Par ailleurs, une tendance nouvelle se dessine, dans laquelle les payeurs ont une influence croissante au sein du développement du médicament. Leur intervention au plus tôt dans le développement du médicament aide l'industriel à comprendre les issues du remboursement et à lever les barrières de l'accès au marché.

Dans une autre mesure, l'industrie pharmaceutique fait de plus en plus appel à des sociétés de biotechnologie, qui insufflent un vent nouveau au portefeuille-produits de ces *big pharmas*. En toute logique, l'externalisation de l'innovation aboutit progressivement à une externalisation des contraintes de l'industrie pharmaceutique auprès des sociétés de biotechnologie. L'industriel, soumis à des exigences et pressions grandissantes, soumet la société de biotechnologie à l'épreuve de ces mêmes exigences. Au moyen d'une licence ou d'une acquisition, l'industrie pharmaceutique cherche originellement un médicament répondant à des critères de qualité, sécurité, efficacité, mais également un produit de grand potentiel de mise sur le marché. Au même titre que l'essai clinique fournit les éléments de qualité, sécurité et efficacité, l'analyse de pharmacoéconomie fournit des éléments probants du potentiel de marché et d'accès au marché du candidat-médicament. Les exigences de l'industriel quant à ce dernier point peuvent varier selon le stade de développement du médicament. Par exemple, un produit en phase II ou III de développement sera d'avantage scruté à ce niveau de potentiel d'accès au marché.

2.3.1.2. La pharmacoéconomie, une valeur ajoutée auprès de l'industrie pharmaceutique

Les sociétés de biotechnologie sont des structures basées sur la science et l'innovation. Cette culture scientifique en faisait leur complète valeur ajoutée vis-à-vis des grosses sociétés pharmaceutiques, encore très tournées sur le modèle des blockbusters et des petites molécules chimiques. Grâce aux sociétés de biotechnologie, les industries pharmaceutiques accèdent rapidement à l'innovation, via des thérapies novatrices répondant souvent à des besoins thérapeutiques non satisfaits.

Les récentes années voient apparaître un grand nombre de sociétés biotechnologiques sur le plan international, en front à des difficultés montantes de financement, au sein d'un secteur sanitaire de plus en plus exigeant. Les décideurs de santé appliquent des pressions d'accès au marché et de meilleure allocation des ressources aux industries pharmaceutiques, qui à leur tour transfèrent ces exigences au sein des sociétés de biotechnologie. Dans ce contexte, bien souvent, l'innovation ne suffit plus. Les constituantes d'accès au marché et d'efficacité sont des déterminants de grande importance au revenu futur du candidat-médicament, très rarement prises en compte par les sociétés de biotechnologie. Aujourd'hui, la valeur du candidat-médicament n'est plus portée uniquement par son efficacité ; aux yeux des industriels (et des investisseurs), sa vraie valeur réside dans la *value for money*, intégrant non seulement l'efficacité du médicament, mais également son efficacité. Ainsi, l'intégration de la constituante économique au développement d'un candidat-médicament est une réelle valeur ajoutée pour la société de biotechnologie. Un candidat-médicament, même des plus innovants et prometteur sur le plan clinique, peut se révéler être un véritable échec si les contraintes économiques et d'accès au marché ne sont pas prises en compte. L'intégration de ces problématiques au sein du développement du médicament confère à la société une grande attractivité au sein du vaste tissu concurrentiel des sociétés de biotechnologie. Cette nouvelle prise en compte requiert une complexification du business plan de la société de biotechnologie, vecteur de valeur tant est que le produit est bien positionné sur son futur marché. La proposition d'un « package » de candidat-médicament à la fois efficace et efficace permet de susciter un intérêt particulier auprès des industries pharmaceutiques, et de se différencier des autres sociétés de biotechnologie via cet avantage concurrentiel.

2.3.2. Particularités des produits issus des biotechnologies

Les médicaments issus des biotechnologies se distinguent des médicaments issus de la chimie sur de nombreux points évoqués dans la partie précédente : concept général, technologie, méthodologie de recherche et de production... Certaines de ces particularités sont chargées de conséquences sur le plan économique, validant l'intérêt d'une analyse pharmacoéconomique pour ces produits issus des biotechnologies.

2.3.2.1. Produits plus coûteux que les médicaments « traditionnels »

D'une façon générale, les biomédicaments sont issus d'un processus de R&D long et complexe, associé inévitablement à des coûts très importants. En effet, ces traitements font référence à des technologies de pointe nécessitant des installations complexes, et dépendent d'une recherche de haut niveau faisant appel à des qualifications élevées.

Ainsi, il est estimé que les biomédicaments ont un coût de l'ordre de vingt fois celui des médicaments « traditionnels », faisant atteindre des traitements annuels par les biomédicaments à des coûts de dizaines de milliers de dollars par an. A titre d'exemples, un traitement annuel par Herceptin[®], dans le cancer du sein, est évalué à \$37,000 par patient. Un traitement par Humira[®], utilisé dans la maladie de Crohn, s'élève quant à lui à \$50,000 par patient. Autre exemple, le traitement par Cerezyme[®], thérapie enzymatique substitutive chez les patients atteints de la maladie de Gaucher, atteint des coûts de \$200,000 par an et par patient.

Afin de justifier ces coûts et de permettre l'accès au marché de ces thérapies d'avenir, il est absolument nécessaire de démontrer leur caractère coût-efficace. Une analyse pharmacoéconomique est d'autant plus requise pour les médicaments issus des biotechnologies, par nature très coûteux, par rapport aux médicaments traditionnels issus de la chimie (48).

2.3.2.2. Traitements ciblant une population étroite

Les médicaments issus de la chimie étaient basés sur un modèle « taille unique », correspondant à un produit unique destiné à traiter tous les patients présentant des symptômes semblables. Il s'agissait donc d'une médecine de « masse », où les standards se basent sur les réponses au traitement de larges groupes de patients. Dans le cas des médicaments issus des biotechnologies, le nouveau paradigme est un traitement « sur mesure », cherchant à corriger

le mécanisme déficient selon les caractéristiques du patient, améliorant ainsi sa prise en charge (10).

Le positionnement des biomédicaments s'oriente ainsi sur des axes thérapeutiques à forts besoins médicaux non satisfaits. Ils offrent une nouvelle médecine ciblant des populations de patients très étroites, s'attachant à corriger la déficience à sa source. Le ciblage de petites populations à haut risque thérapeutique confère une forte valeur ajoutée à la composante coût-efficacité. Ainsi, le coût élevé de ces traitements est rapporté à une étroite population à haut risque pour la pathologie en cause, résultant en un profil coût-efficacité grandement valorisé. L'analyse pharmacoéconomique permet de démontrer qu'il est efficient d'allouer plus de ressources à des petites populations à haut risque pour la pathologie (48).

2.3.2.3. Complexité des mécanismes physiopathologiques reliés aux produits issus des biotechnologies

Comme nous l'avons étudié dans la partie précédente, les biomédicaments sont issus d'un profond bouleversement de l'approche des sciences de la vie, et de l'avènement de la biologie moléculaire. La discipline a pour principal objet la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire. Ainsi, la biologie moléculaire a permis l'identification de nombreux mécanismes intervenant dans le processus allant du gène à la protéine, en particulier la découverte de mutations de gènes codant pour des récepteurs. L'analyse de ces éléments a permis de caractériser des pathologies à l'échelle moléculaire. Le haut niveau de connaissances et la performance des techniques de biologie moléculaire permettent alors de caractériser avec finesse les différents paramètres responsables d'une maladie, et d'élaborer des traitements corrigeant le mécanisme déficient (10).

Or, la réponse au traitement dépend de deux principaux éléments :

- Les caractéristiques génétiques d'un individu, hautement variables,
- L'histoire du patient, faisant référence à son immunité acquise, autrement dit à la réponse aux précédentes agressions.

Ainsi, les effets physiopathologiques des traitements issus des biotechnologies, soumis à une grande variabilité inter- voire intra-patient(s), peuvent ne pas être intégralement compris. Leur exploration peut nécessiter des ressources additionnelles afin de caractériser et de mieux prendre en charge les risques liés au patient (48). Le recueil et l'analyse de ces

informations nécessaires à cette démarche de management du risque et d'optimisation globale du traitement reposent sur des techniques automatisées encore très coûteuses. L'allocation de ces ressources supplémentaires peut être justifiée par une analyse pharmacoéconomique.

2.3.3. La fin du modèle du « tout scientifique » ?

2.3.3.1. Illustration avec le modèle des biotechnologies américaines

L'industrie des biotechnologies, certes jeune, a été pendant près de quinze ans une industrie essentiellement américaine. Les Etats-Unis, véritablement pionniers de ce secteur d'innovations, ont acquis un recul qui peut se révéler intéressant pour le tissu plus jeune des entreprises européennes. En 2006, The Brucker Group (BGI) a publié un rapport relatif à l'évolution des mentalités par rapport aux coûts des soins de santé. Le BGI encourageait les sociétés de biotechnologie américaines à comprendre les pressions du secteur de la santé, et à fournir à ses principaux interlocuteurs des données de pharmacoéconomie, dans le but d'évaluer la valeur de leurs médicaments en développement. Selon le BGI, les sociétés de biotechnologie américaines ont été particulièrement lentes à s'adapter aux préoccupations des payeurs (49).

Un article de Skrepnek et Sarnowski daté de 2006 relate une enquête menée auprès de 396 sociétés de biotechnologies américaines (50). Parmi les points abordés, les sociétés ont été interrogées sur l'utilisation et l'application de la pharmacoéconomie. Les résultats de l'enquête indiquent que la discipline est utilisée au sein de la quasi-totalité des sociétés investiguées (97%) à un certain stade de développement du candidat-médicament, avec $66 \pm 31\%$ de ces candidats-médicaments faisant l'objet d'analyses pharmacoéconomiques formelles. Les travaux de pharmacoéconomie sont fréquemment employés pour des candidats-médicaments en pré- ou post-approbation de remboursement et *pricing* en premier lieu, suivi du licensing, des décisions *go/no-go* au cours des essais cliniques, et des décisions initiales relatives au portefeuille-produits en dernier lieu. La pharmacoéconomie est toujours appliquée à l'une de ces finalités (100%) au sein de 72% des sociétés.

Par conséquent, les sociétés de biotechnologie américaines ont complètement intégré la pharmacoéconomie au sein de leurs activités. Il est vrai que le système de santé américain n'est absolument pas comparable aux systèmes de santé européens, avec un fonctionnement qui leur est propre et une place majeure accordée aux payeurs. Réaliser un parallèle direct entre l'évolution des sociétés de biotechnologie américaines et les sociétés de biotechnologie

européennes est un raccourci discutable. Toutefois, l'Europe voit émerger un nombre grandissant d'Agences d'évaluation économique des produits de santé, et il est évident que la tendance se dessine autour de ce nouveau paradigme d'économie de la santé. Les sociétés de biotechnologie européennes suivront sans doute cette même évolution qu'ont connue les sociétés pionnières américaines, vers l'intégration de la pharmacéconomie au sein de leurs activités.

2.3.3.2. Vers une nouvelle stratégie de *pricing*

Parallèlement aux différentes utilisations de la pharmacéconomie par l'industrie pharmaceutique, l'information générée par ce type d'analyse peut être non seulement un outil auprès d'un public externe à la société de biotechnologie, mais également un bon support en interne. La pharmacéconomie est notamment un outil performant dans la stratégie de *pricing*. Le *pricing* est un élément commercial de grande importance pour la société de biotechnologie, véritable reflet de la valeur du produit. Une estimation raisonnable - et raisonnée - est un gage de confiance auprès des différentes parties prenantes, et un composant essentiel à une bonne négociation.

Or, le prix des produits issus des biotechnologies est souvent basé sur des estimations quelque peu hasardeuses, des « gut feelings », c'est-à-dire du bon sens perçu par les décideurs en interne. Le prix des concurrents est quelquefois pris en considération. En revanche, il est rare que ce prix reflète la valeur du produit perçue par les payeurs. Dans un nombre croissant de pays développés, les payeurs n'accordent le remboursement à un nouveau produit que si la composante coût-efficacité est estimée en deçà d'une valeur seuil, définie par la capacité à payer. Cette valeur seuil est plus ou moins fixée à 20 000 € par QALY en Europe (£ 30,000 en Angleterre) et \$ 50,000 aux Etats-Unis. A la lumière de la politique de maîtrise des coûts, la stratégie *value-based pricing* est donc préférée pour les nouvelles thérapies. Dans ce contexte :

$$V = R \pm D$$

Avec V = valeur (prix), R = prix du produit de référence, D = valeur nette de la différenciation perçue vs la thérapie de référence.

Ainsi, le retour sur investissement attendu définit le prix minimum, tandis que D définit la valeur incrémentale du produit vis-à-vis des différentes parties prenantes. Au cours

des dernières années, des modèles économiques plus élaborés ont permis une meilleure définition de la valeur de D. In fine, il est primordial que les décideurs au sein de la société de biotechnologie comprennent le compromis entre un prix assurant un retour sur investissement en interne et un prix qui sera considéré comme coût-efficace auprès des payeurs. En se basant sur une « estimation du bon sens », un prix peut être aisément sous-estimé ; un prix supérieur à cette estimation resterait peut-être coût-efficace. Dans le cas contraire, un prix peut être surévalué de manière optimiste, engageant des attentes peu réalistes vis-à-vis du nouveau médicament. Une évaluation irréaliste du prix est un mauvais reflet du produit auprès des parties prenantes, pouvant grandement fragiliser une négociation (49).

Afin d'optimiser d'autant plus la stratégie de *pricing*, la société de biotechnologie peut réaliser plusieurs modèles et les relier entre eux. Des modèles financiers menés en interne, une étude pharmacoéconomique et des modèles de prévisions de vente peuvent être une solide base à la stratégie de *pricing* (49), justifiant le choix final d'une fourchette de prix à travers une analyse exhaustive. Dans tous les cas, il est important que la dimension d'accès au marché et que le point de vue des payeurs soient compris par les sociétés de biotechnologie et intégrés à l'estimation du prix d'un nouveau produit.

2.3.3.3. Savoir intégrer la nouveauté

Les sociétés de biotechnologie sont par source des industries à la pointe de la technologie, à forte valeur ajoutée scientifique. Pendant longtemps, elles se sont illustrées auprès des industries pharmaceutiques et des investisseurs par leur grande capacité d'innovation, fondement de leur business model. Aujourd'hui, face aux nouvelles barrières du secteur de la santé et à la pression grandissante des payeurs, l'innovation ne suffit plus à convaincre les différentes parties prenantes de la société de biotechnologie, dont l'industrie pharmaceutique en première ligne. Le contexte actuel engage donc les sociétés de biotechnologie à prendre en considération la composante économique et d'accès au marché dans leur business plan.

En prenant le « tournant économique », les sociétés de biotechnologie peuvent par ce biais valoriser leurs atouts de base : capacité d'adaptation, flexibilité, anticipation, sont autant de qualités que possède le tissu dynamique des biotechs. Ajouter une nouvelle constituante économique à leur modèle scientifique est le reflet-même de toutes ces qualités qui leur sont propres. Ainsi, il devient essentiel que les sociétés de biotechnologie comprennent les

fondements, enjeux et conséquences de la pharmacoéconomie. Les payeurs ont un rôle de plus en plus important et deviennent des acteurs incontournables du secteur de la santé. Les sociétés de biotechnologie, modèles d'innovation, ont besoin de s'intégrer à cet environnement sanitaire en pleine mutation. Dans ce contexte de maîtrise des dépenses de santé, la pharmacoéconomie peut devenir un des facteurs de succès des plus significatifs pour les sociétés de biotechnologie. Le challenge sera non seulement de répondre aux exigences des autorités de santé et des payeurs, mais également savoir communiquer sur la *value for money* de leurs produits en développement (48).

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse pharmacoéconomique requiert des données à la fois épidémiologiques, cliniques, économiques... La pharmacoéconomie est relativement pluridisciplinaire, ce qui en fait une application intéressante au sein d'une société de biotechnologie. En effet, les biotechs sont des structures de petite taille, décloisonnées, facilitant ainsi la communication et les échanges. Cette capacité structurelle peut être un atout propre aux biotechnologies dans la mise en application de la pharmacoéconomie.

La pharmacoéconomie appliquée aux sociétés de biotechnologie leur permet de répondre aux nouvelles exigences vis-à-vis des payeurs et *in fine* de satisfaire aux nouvelles attentes de l'industrie pharmaceutique, mais elle ne se limite pas à ce cadre. Elle peut notamment être un outil très intéressant en interne, relié à un apport de nouvelles informations et considérations autour du candidat-médicament. Au sein d'une société qui prônait le « tout scientifique », cet outil économique permet de donner une nouvelle dimension au produit et une prise de recul intéressante pour les équipes. Par ailleurs, la pharmacoéconomie est vectrice de nouvelles données autour du candidat-médicament, pouvant susciter l'intérêt de parties prenantes telles que les investisseurs.

3. La pharmacoéconomie pour les sociétés de biotechnologie, outil de développement en interne et de rayonnement en externe

3.1. La pharmacoéconomie, un outil d'aide au développement en interne

3.1.1. Approche holistique du produit

La pharmacoéconomie propose une analyse poussée du produit et de son environnement, afin d'en évaluer spécifiquement les coûts et les bénéfices. Elle cherche à étudier le candidat-médicament sous toutes les coutures afin d'en réaliser une analyse exhaustive. Cette étape cruciale permet une révision de toutes les données inhérentes au produit, soutenue par la littérature et l'avis d'experts.

3.1.1.1. Etude épidémiologique

3.1.1.1.1. Définition et classification de la pathologie ciblée

La première étape de l'étude pharmacoéconomique consiste à étudier le traitement dans son ensemble, à commencer par la pathologie ciblée. Il est important d'avoir une connaissance parfaite et approfondie du contexte de la maladie. Il s'agit dans un premier temps de réaliser une description détaillée de la pathologie et de ses causes. La description s'appuie sur des données chiffrées, telles que le nombre de personnes atteintes, la répartition de la pathologie à travers le monde. Touche-t-elle essentiellement les pays développés, ou les pays en voies de développement ? Dans quelle proportion ? La description se poursuit par une première évaluation économique relative à la pathologie. Quel poids économique la pathologie génère au sein des sociétés ?

L'étude épidémiologique permet d'introduire des chiffres-clé descriptifs de la pathologie au sein de la population : l'incidence et la prévalence. L'incidence représente le nombre de nouveaux cas d'une maladie apparus dans une population donnée pour une période donnée. La prévalence, quant à elle, est définie comme le nombre de sujets malades dans une population à un moment donné. Il est primordial que ces deux notions d'épidémiologie soient bien comprises et bien renseignées, car elles constituent la base de l'évaluation d'un potentiel de marché. La littérature utilisée pour justifier ces chiffres doit être clairement indiquée, et toute donnée chiffrée doit être identifiée. Bien souvent, les surévaluations optimistes d'un potentiel de marché sont directement liées à des erreurs d'interprétation de la littérature

épidémiologique (51). Pour ces descriptions de prévalence et d'incidence, la population est généralement stratifiée en tranches d'âge, permettant d'analyser les répartitions de la pathologie entre les différents groupes.

3.1.1.1.2. Evaluation des guidelines et management du produit dans l'aire thérapeutique

L'évaluation des guidelines du management de la pathologie permet de répondre à la question suivante : comment traiter la pathologie ? Des questions sous-jacentes peuvent alors en découler : qui traiter ? Comment diagnostiquer la pathologie ? Comment prévenir la maladie ? Un véritable état des lieux du management de la thérapie est réalisé. Il passe notamment par l'étude des stratégies thérapeutiques en place au moment de l'étude. Comme l'explique Rob Epstein, President of advanced clinical science and research and chief clinical R&D officer of MedCo, « If Sanofi is developing something with competition on the market, they want to know what kind of patients actually get the drugs, what the compliance rates are, what the dropout rates are, should the candidate be first-line or second-line. It is hard to know those things if you don't know how people are treated today. » (BioCentury, August 1st, 2011)

A fortiori, cet état des lieux permettra de positionner le produit au sein de cette ou de ces stratégie(s) thérapeutique(s). Une nouvelle fois, ce travail nécessite une recherche bibliographique approfondie et une bonne interprétation des données, afin de fournir un panorama thérapeutique aussi exact que possible. La littérature peut également être enrichie d'interviews auprès de professionnels (KOL pour Key Opinion Leader) et d'experts, apportant une vision à long terme de ce panorama. L'avis de KOL et d'experts permet d'apporter un regard éclairé sur l'environnement thérapeutique considéré et d'en anticiper les évolutions.

Dans le cas d'un produit innovant, l'évaluation des guidelines peut mettre en évidence un *gap*, c'est-à-dire une lacune, un manque au niveau des solutions thérapeutiques. On génère alors un besoin médical, qui sera comblé par la nouvelle approche thérapeutique développée par la société de biotechnologies. La valeur ajoutée du produit en développement sera d'autant plus importante qu'il n'a pas de concurrents, à l'heure de l'étude, sur le marché.

3.1.1.1.3. Positionnement du produit

Après avoir précisément identifié et décrit l'univers même du produit, à travers la pathologie ciblée, les populations concernées et les stratégies thérapeutiques existantes, il convient de placer le produit en développement clinique au sein de ces différents éléments. On peut considérer cette étape comme les prémisses d'une démarche marketing. On établit le profil exact du produit, sa carte d'identité à un stade de développement clinique, qui guidera la réalisation des phases cliniques futures. Ce profil produit est communément appelé TPP pour Target Product Profile. On aboutit à la formulation des premiers messages-clé du produit, ou Key Value Messages.

- Target Product Profile (TPP)

Le TPP est un document stratégique-clé qui résume les caractéristiques du produit. Lorsque ce TPP est initié en stade précoce de développement clinique, il peut être un sommaire du programme de développement du produit. Comme cité dans un document de la FDA à ce sujet (52), le TPP incarne la notion de « *beginning with the goal in mind* ». Le TPP traduit donc une projection du produit dans le futur, vers sa mise sur le marché, et procure à la société de biotechnologie une vision élargie et à long terme, précieuse au développement du composé. Idéalement, le TPP fournit un état des lieux de l'intention générale du programme de développement, et donne des informations sur le produit à un instant particulier du développement. Grâce au support de la littérature qui le constitue, le TPP apparaît de façon claire, précise, exacte. C'est finalement un résumé dynamique amené à évoluer avec l'enrichissement des connaissances tout au long de développement. Il est d'ailleurs recommandé qu'il soit régulièrement mis à jour afin de refléter l'avancée des connaissances.

Le caractère important du TPP est de placer pour la première fois le produit dans un contexte réel. Plutôt que de conserver une manière de faire « tout scientifique », on projette le produit sur un marché, avec ses interactions et ses contraintes. Le TPP cherche à refléter de la manière la plus juste le produit final. Ce point de vue permet ainsi de poursuivre le développement clinique de manière efficiente. On commence à entrevoir quelles seront les problématiques de mise sur le marché, et de cette façon à comprendre quelles adaptations des futures phases cliniques peuvent être réalisées. Le TPP permet ainsi de guider le design et la conduite des essais cliniques afin de maximiser l'efficacité du programme de développement.

Par ce biais, la société de biotechnologies a une démarche proactive, résolument tournée vers la réalité.

Le TPP peut également être considéré comme le premier outil de communication avec les relations externes à la société. Il peut s'agir d'investisseurs, de potentiels acquéreurs : le TPP leur fournit un message clair, cadrant le produit dans son futur environnement.

- Key Value Messages

Les Key Value Messages apportent une première valeur au produit. Par des phrases simples, on met en avant les potentialités du produit en développement. On est encore une fois dans une pré-démarche marketing, une sorte de marketing en développement clinique. Ces messages permettent de comprendre comment le nouveau traitement impactera la stratégie thérapeutique. Il ne s'agit pas de surestimer le produit à un stade où de nombreux éléments sont hypothétiques, mais de décrire à partir des éléments acquis et de projections réalistes les potentialités du produit, ses effets et ses avantages. L'équipe autour du développement du produit élabore des stratégies sur ce qu'elle pense que le produit peut montrer. Il peut s'agir d'un *draft* qui sera, comme le TPP, amené à évoluer au cours du développement. De la même façon que le TPP, ces hypothèses de valeur pourront guider le plan de développement clinique.

Ces messages-clé sont également des outils de communication avec les investisseurs et/ou potentiels acquéreurs. Tout en considérant le caractère hypothétique de certains éléments, ils sont un premier reflet de la valeur du produit, ou tout au moins de la valeur que la société cherche à donner au produit. Dans un sens, ces messages sont des objectifs que se fixe la société de biotechnologie, et de cette façon un véritable « fil rouge » pour le développement clinique à venir et les *outcomes* à atteindre.

Ainsi, le TPP et les Key Value Message permettent une projection du produit en développement clinique en tant que produit final. Ils permettent de positionner le produit dans son marché, prenant en compte la réalité des faits actuels par une littérature approfondie, et l'évolution possible par l'interview de KOL et d'experts. Cette considération du marché rend également compte des obstacles à surmonter, et met ainsi en exergue les *drivers* du positionnement. Comment le produit doit être positionné de manière idéale ? Quels moyens pour parvenir à ce positionnement ? Il en résulte des objectifs qui pourront guider le développement clinique.

3.1.1.2. Etude des produits concurrents

La pharmacéconomie permet d'étudier le champ thérapeutique autour du produit en développement, afin de visualiser à long terme ses conditions de mise sur le marché. Un autre élément important est de considérer, outre les stratégies thérapeutiques déjà existantes à l'heure de l'étude, les potentiels concurrents d'ici à la mise sur le marché du produit. Nous sommes toujours dans une optique de positionnement, qui peut se résumer par deux questions :

- « Qu'est-ce que c'est ? » Cette première question trouve ses réponses dans l'étude épidémiologique précédemment détaillée. On considère dans ce cas le produit en développement et son propre environnement thérapeutique.
- « En quoi ce produit est-il différent des autres produits ? » A cette question se réfèrent deux types de produits : ceux déjà sur le marché à l'heure actuelle, et ceux susceptibles de l'être lors de la mise sur le marché du produit en développement.

Dans le cas d'une jeune société de biotechnologie, le produit développé est un produit innovant, répondant généralement à un besoin thérapeutique non satisfait. Il y a ainsi peu, ou pas de concurrents à l'heure où l'étude est réalisée, mais la compétition se joue en développement clinique. Il est primordial pour une société de biotechnologie d'être attentive au marché concurrentiel en développement clinique : il est source de nombreuses informations. Les concurrents potentiels sont-ils nombreux ? Sont-ils à un stade de développement plus avancé, sont-ils susceptibles d'accéder au marché plus rapidement que mon produit en développement ? En effet, la donne change complètement si le produit développé par la société de biotechnologie est le premier à combler le *gap* thérapeutique : elle gagne ainsi un monopole, une grande capacité d'action et une flexibilité sur ce marché. Il est également intéressant de savoir si les sociétés concurrentes ont ou vont réaliser des alliances stratégiques avec l'industrie pharmaceutique ; ces informations peuvent tenir lieu d'arguments dans la négociation d'alliances par la société de biotechnologie en question. Ainsi, une veille concurrentielle régulière et éclairée est primordiale pour toute société de biotechnologie.

Dans le cadre de l'étude de pharmacéconomie, l'objectif n'est pas de faire une simple veille, mais de réaliser une véritable analyse des concurrents potentiels. Alors qu'en considérant le marché à l'heure actuelle, la société de biotechnologie se positionne au sein d'une stratégie d'innovation, c'est dans une problématique de différenciation que la société se

trouve en prenant en compte les futurs et potentiels concurrents. Contrairement à une stratégie marketing classique, les cibles ne sont pas les prescripteurs, mais bien les investisseurs et/ou acquéreurs qui cherchent à connaître la valeur ajoutée du produit en développement. Cette différenciation vis-à-vis de la concurrence constitue, une nouvelle fois, un intéressant outil de communication auprès de ces cibles.

3.1.2. Design des futurs essais cliniques

3.1.2.1. Profil patient

Comme nous l'avons vu précédemment, l'étude pharmacoéconomique débute par une étude épidémiologique poussée, permettant une évaluation du potentiel de marché du produit en développement. Cette première étape est donc concentrée sur le patient, et cherche à mettre en avant le besoin médical auquel répondra le produit. La plupart des sociétés ont tendance à vouloir cibler la plus large population de patients possible, afin d'avoir un potentiel de marché lui-même élargi. C'est sur cette base que l'on entre dans le cœur d'une étude pharmacoéconomique. Ainsi, le fond de l'étude pharmacoéconomique consiste à analyser les coûts du médicament en développement au sein de sa stratégie thérapeutique, reliés au résultat médical qu'il engendre.

Concrètement, ce type d'étude permet aux sociétés de transformer la vision de « besoin médical » purement scientifique en une vision de « business case », introduisant une notion de rentabilité. Le produit est directement projeté dans une réalité économique. En pratique, l'étude va permettre de déterminer au sein de la population les sous-groupes « coût-efficaces », et ainsi affiner le ciblage sur certains d'entre eux. Il s'agira par exemple des populations les plus à risque, excluant les sous-groupes à « bas risque » pour lesquels le bénéfice engendré par le traitement serait trop bas. Cette sélection peut paraître pour certains contre-médical, faisant passer les considérations économiques de prime abord avant les considérations cliniques. Cependant, les pressions exercées par les payeurs au moment de la mise sur le marché de nouveau produit orientent les sociétés à présenter un médicament non seulement efficace, mais aussi efficient. Cette notion d'efficience relève de la prise en compte de cette réalité économique, et une prise en compte précoce permet d'optimiser les chances de mise sur le marché du candidat-médicament.

Ainsi, plutôt que de considérer une population à traiter exhaustive, l'étude de pharmacoéconomie permet d'identifier et de cibler des sous-groupes de population. Tehseen

Salimi, VP of Global Evidence and Value Development for Sanofi, exprime cette caractéristique de la façon suivante : « The way we were working in the past was the blockbuster type of product model. Now it is clear we need to identify the true subpopulation that will benefit from a compound, and that can take forever if you use the normal product cycle. » (BioCentury, August 1st, 2011) Ce ciblage a un impact très important dès la phase I de développement clinique. En effet, alors qu'un faible effectif de volontaires sains est recruté en phase I, le passage en phase II inclut un effectif plus important de patients malades, et la phase III un effectif de l'ordre du millier de patients atteints de la pathologie, dans le but d'étudier les effets indésirables relatifs au produit. Ces patients inclus dans les essais de phase II et III sont le reflet des futurs patients qui seront traités par le produit une fois sur le marché. L'autorisation de mise sur le marché sera applicable chez des patients aux caractéristiques définies par les essais cliniques, d'où la nécessité d'avoir défini les sous-groupes ciblés en amont.

3.1.2.2. Profil produit

L'étude épidémiologique réalisée autour du produit est issue d'importants travaux de recherche et de littérature, soutenue par des avis d'experts. Elle permet à la société de biotechnologie de revoir toutes ses données concernant le produit et son environnement. Une partie des données concerne le marché actuel, mais une autre partie de ces données projette le produit dans son marché tel qu'il sera au moment de l'AMM. En d'autres termes, la révision des informations autour du produit permet de prendre du recul et de se rendre compte des contraintes et problématiques du marché. Prendre du recul pour mieux anticiper, c'est une des opportunités qu'offre une étude de pharmacoeconomie.

De cette façon, la richesse des données fournies et la projection du produit à long terme peuvent être un véritable guide dans l'établissement des critères d'évaluation de l'essai clinique. Dans un protocole d'essai, ces critères ou *endpoints* définissent les éléments à mesurer afin de conclure à l'étude. Ce sont donc les critères déterminants à l'issue de l'étude. Bien sûr, ces *endpoints* sont déjà pensés avant de réaliser une étude de pharmacoeconomie et au moment de l'initiation de la phase I, mais l'étude de pharmacoeconomie apporte une valeur ajoutée quant à l'exactitude de ces critères. Grâce à l'exhaustivité de l'état des lieux actuel et à la prévision des évolutions de l'environnement du produit, les *endpoints* peuvent ainsi être revus et correctement ajustés. Selon Brian Sweet, Executive Director of Development for

Astra Zeneca, « We'll be looking at health outcomes endpoints, as well as cost of care endpoints, that we couldn't look at in clinical trials. » (BioCentury, August 1st, 2011)

3.1.2.3. Identification des « critères de valeur »

A l'issue de l'étude de coût-efficacité que nous avons étayée dans la partie précédente, une analyse de sensibilité des différents paramètres entrant en jeu dans l'étude est réalisée (one-way sensitivity analysis).

Les critères initiaux, ou *inputs*, sont tous les éléments-clé du produit et de son marché. Ils sont de nature variée :

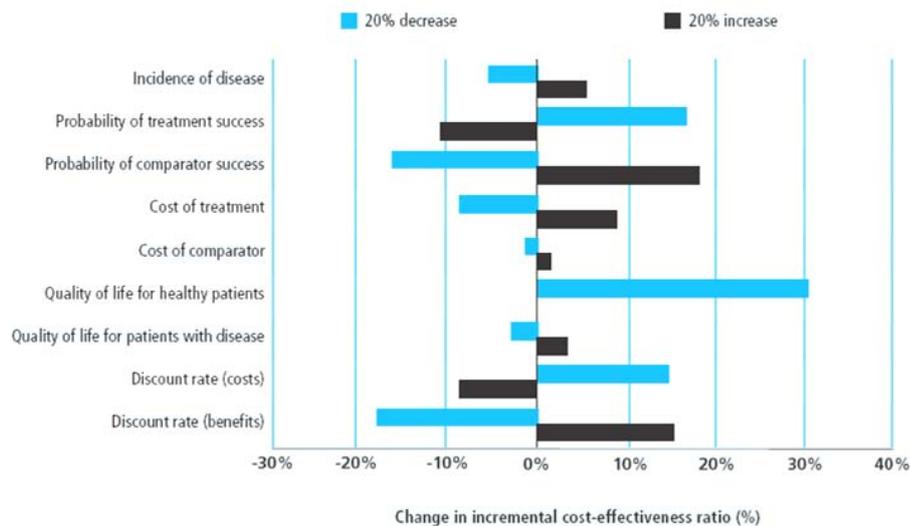
- Epidémiologie : ex. : prévalence de la maladie,
- Coût de la pathologie : ex. : coût des alternatives thérapeutiques actuelles,
- Qualité de vie selon les états pathologiques,
- Sous-groupes de population considérés.

En s'appuyant sur ces paramètres de base, on construit une modélisation qui projette le médicament dans ses conditions d'utilisation. L'objectif est de placer le produit dans un contexte réel de marché, en faisant en sorte que ce marché se rapproche le plus possible de la réalité. Ce travail en amont demande beaucoup de précautions quant à l'interprétation des résultats de l'étude. L'analyse de la sensibilité des différents paramètres rentrant en jeu a ici toute son importance. Une telle analyse permet d'évaluer l'impact de la variation d'un paramètre donné sur le résultat du modèle. Elle peut ainsi être utilisée dans un objectif de sécurité. Il est ainsi possible de moduler la valeur d'un paramètre d'entrée, en considérant non pas une valeur unique, mais un intervalle de confiance de ce paramètre. Cette méthode donnera lieu à différents scénarios à la sortie, qui seront préférables à un résultat unique face à l'incertitude des données. Dans ce sens, l'analyse de sensibilité est un gage de confiance quant aux résultats de l'étude et aux différentes interprétations réalisées (53).

De la même façon, la modulation d'une valeur d'entrée permet d'observer l'impact direct sur le résultat de l'étude. Rappelons que l'issue de l'étude est le caractère coût-efficace du nouveau médicament, usuellement appelé *value for money*. Cette notion de valeur est primordiale dans une étude de pharmacoéconomie. Ainsi, lorsque l'on fait varier les *inputs*, on peut observer le degré de répercussion que cela engendre sur les *outputs*. Par ce biais, on identifie clairement les paramètres d'entrée les plus importants aux conclusions de l'étude. Le

diagramme de Tornado est une représentation graphique permettant de visualiser les impacts des variations d'*inputs*. Pour la construction de ce diagramme, les valeurs des paramètres initiaux sont chacune augmentées et diminuées de 20% de leur valeur d'origine. Les répercussions à la sortie de l'étude sont reportées de la manière suivante :

Figure 26 : Diagramme Tornado



Source : Taylor M, What is sensitivity analysis, 2009

Ce diagramme est très utile pour visualiser les paramètres-clé ayant les impacts les plus importants sur les résultats du modèle. De cette façon, on identifie les critères majeurs qui donnent la valeur au produit. Le diagramme Tornado constitue un bon soutien pour le design des futurs essais cliniques. En effet, la connaissance des éléments d'entrée donnant la valeur au nouveau médicament peut fournir des éléments majeurs pour les futurs essais cliniques. Lors de ces essais, un focus particulier pourra être réalisé sur ces paramètres-clé. Il s'agira soit de mettre directement en jeu ces éléments dans l'essai, ou d'être prudent quant aux variations de ces critères. Une variation négative même minime peut avoir, a fortiori, un impact significatif sur la valeur du produit.

En résumé, la pharmacéconomie initiée en stade de développement clinique peut être un intéressant guide dans le développement du nouveau produit. Cette activité suppose :

- Une révision complète des données inhérentes au médicament et une considération du marché futur. L'étude offre ainsi la possibilité d'enrichir la construction des essais cliniques à venir par un regard éclairé sur l'environnement du produit.
- Une transformation de la vision « besoin médical » en « business case ». Cette prise en compte de la réalité économique peut engendrer un ajustement du profil patient et/ou produit.
- La détermination en amont des paramètres-clé de l'étude, vecteurs de valeur pour le futur médicament. Un focus particulier peut être réalisé sur ces éléments au moment du design des futurs essais cliniques.

3.2. La pharmacéconomie, outil de valorisation auprès des investisseurs

Comme étudié précédemment, le financement privé est principalement représenté, notamment en stade précoce de développement clinique, par les sociétés de capital-risque, ou *Venture Capital* (VC). Ces investisseurs sont donc des acteurs-clé pour les sociétés de biotechnologie. Outre leur activité majeure de financement, les VC disposent également d'une large expérience du développement et de l'accompagnement d'entreprises de croissance. Ces compétences et leur large réseau de relations permettent aux sociétés de biotechnologies de les accompagner lors de :

- L'élaboration de la stratégie d'entreprise,
- La préparation de l'entreprise à la croissance,
- La négociation d'autres formes de financement qui viennent plus facilement dès que la structure capitalistique de l'entreprise est renforcée du fait de l'arrivée du VC,
- L'optimisation de la performance de l'entreprise,
- Le professionnalisme du management de l'entreprise.

En outre, les VC apportent un soutien à la société de biotechnologie en la faisant bénéficier de leur réputation. Leur présence rassure les parties prenantes de l'entreprise dans le sens où ils ont la capacité de poursuivre le financement de l'entreprise en fonction de l'évolution des besoins. Ainsi, le VC se positionne comme un véritable partenaire de l'entrepreneur, avec qui il partage une vision où se mêlent ambition de croissance et prise de risque. Véritable moteur des sociétés de biotechnologie, l'impact du VC est à la fois sur le fond (financement) et sur la forme (compétences) (54).

Or, le récent rapport publié par Ernst & Young (25) a mis une évidence une difficulté croissante pour les sociétés de biotechnologie d'avoir accès au financement des VC. L'étai se resserre considérablement autour de ces sociétés de capital-risque, qui sont de plus en plus exigeantes sur leur choix de sociétés de biotechnologies à soutenir et sur les levées de fonds qui s'ensuivent. Car la notion de capital-risque sous-entend aussi que ce risque soit minimisé au maximum par un apport de preuves croissant de la solidité de l'entreprise et de ses ambitions. Dans ce cadre, la pharmacoéconomie peut être une intéressante source de preuves auprès des VC.

3.2.1. Attentes générales des investisseurs

3.2.1.1. Fonctionnement global des VC

Les investisseurs en capital-risque effectuent des financements en fonds propres, destinés à aider au développement des jeunes entreprises non cotées en bourse menant un projet de croissance sur un horizon temporel de moyen terme, en général de 3 à 7 ans. Une société de biotechnologie fait donc appel aux VC lorsque leurs actionnaires ne sont pas ou plus en mesure d'injecter de nouveaux fonds dans la société, et qu'en parallèle les banques refusent de les financer seules. Les banques parlent alors de nécessité de « renforcer le haut de bilan », sous-entendant que les fonds propres de l'entreprise sont trop faibles.

D'une façon générale, un VC apporte un capital dans l'entreprise lorsqu'il juge disposer d'un grand capital de croissance, afin de donner à cette société les capacités de se développer plus rapidement. En échange de son investissement, le VC devient actionnaire de la société, souvent minoritaire. La croissance de l'entreprise s'accompagne d'une augmentation de sa valeur, implicitement de ses actions et celles des entrepreneurs. Dès lors que cet accroissement est suffisant, l'investisseur cherche à revendre ses actions et en dégager une plus-value, générant la rémunération de son investissement. Comme vu précédemment, la revente correspond à la sortie de l'investisseur, pouvant être industrielle ou boursière (54).

3.2.1.2. VC, ou le goût du risque

Via un apport essentiellement en capital, les investisseurs en capital-risque partagent entièrement le risque avec la société de biotechnologie. Un « mauvais » investissement et le VC peut tout perdre. A l'inverse, un investissement prometteur peut rapporter une importante

plus-value. Dans cette approche du risque et de la plus-value, le VC se différencie très clairement d'un financement de type bancaire.

A l'heure actuelle, lorsque sont évoqués des traitements tels que l'Herceptin[®] de Genentech dans le cancer du sein, ou l'Epogen[®] d'Amgen contre l'anémie des dialysés, ou encore le Bétaseron[®] de Chiron dans la sclérose en plaques, nous nous référons à des thérapies ayant sauvé des millions de patients à l'échelle planétaire. Or, ces médicaments innovants n'auraient jamais atteint les stades finaux de leur développement sans le soutien massif d'investisseurs. Genentech, rattaché aujourd'hui à la *big pharma* Roche et comptant plusieurs milliers de collaborateurs à travers le monde, reste avant tout le résultat d'un pari fou du capital-risque outre-atlantique. En 1976, Robert Swanson, partenaire du fonds Kleiner-Perkins, parvient à convaincre Herbert Boyer, biochimiste et leader dans la technologie de l'ADN recombinant, de lui accorder un petit quart d'heure de son temps afin de lui parler création d'entreprises. Quart d'heure qui se transformera en trois heures, au cours desquelles était née Genetech Inc, rassemblant cent mille dollars pour son premier financement. Quatre ans plus tard, Genentech était introduite en bourse, levant 35 millions de dollars... Au même moment naissait Amgen, société aujourd'hui dans le « top 20 » des laboratoires mondiaux.

Ces succès sont de beaux exemples de réussite pour les investisseurs en capital-risque, qui ont réalisé des niveaux de plus-value à peine imaginables au moment de la première levée de fonds. Il est rare que les investissements réalisés se concluent de la sorte ; au sein d'un portefeuille de VC, seuls 10 à 20% des projets sont de véritables succès, générant une plus-value importante au moment de la sortie de capital-risqueur. Certains peuvent être des échecs complets (fermetures, faillites), ou des investissements auprès d'entreprises ne décollant jamais véritablement, dont la valeur progresse peu et dont la revente des actions est difficile. Entre ces deux extrêmes s'échelonne un grand nombre de projets, où les VC sont la base de l'ascension progressive de petites sociétés.

3.2.1.3. Le maître-mot : rentabilité

Lorsqu'un investisseur en capital-risque investit dans une société de biotechnologie, il recherche à terme une rentabilité maximale de l'argent investi. En règle générale, les VC veulent atteindre une rentabilité nette de l'ordre de 15 à 20% par an sur l'ensemble de leur portefeuille, permettant ainsi de satisfaire eux-mêmes les attentes de rendement de leurs investisseurs institutionnels. Ces pourcentages de 15 à 20% représentent finalement une

moyenne de l'ensemble des projets, les réussites comme les échecs. De ce fait, ils attendent beaucoup plus sur un projet pris séparément, de l'ordre de 30 à 60% selon la maturité du projet en question. En d'autres termes, le VC cherche à multiplier la valeur de son investissement d'un facteur (multiple) de 3 à 5 dans un horizon temporel de 3 à 5 ans. Une grande partie de cette plus-value se concrétise à la sortie de l'investisseur, qu'elle soit industrielle ou boursière (54).

Avec ce point de mire de rentabilité, l'étude préalable à tout investissement est longue et exigeante et demande une grande énergie auprès des sociétés de biotechnologie tout comme auprès des investisseurs. Du côté de la société de biotechnologie, les efforts sont redoublés afin de défendre son projet, en le supportant par un maximum de preuves, de matière grise et d'éléments solides. Du côté des investisseurs, à travers une importante prospection pour comprendre toutes les ficelles de la société et réflexion autour du potentiel du projet.

3.2.2. La pharmaoéconomie comme apport d'éléments tangibles

Pour les sociétés de biotechnologie, réaliser une levée de fonds ou trouver de nouveaux investisseurs sont des activités laborieuses. Les investisseurs, bien souvent des professionnels du milieu médical, cherchent à approcher le potentiel réel de la société et la pérennité du candidat-médicament. Pour réaliser ces estimations, un long parcours de questions est établi par ces investisseurs, qui sont confortés par l'apport d'éléments solides et probants. Le schéma ci-après illustre d'une certaine manière les difficultés des sociétés de biotechnologie à convaincre les investisseurs avec leur projet.

Figure 27 : « Entonnoir » reliant le nombre de demandes de financement à l'unique investissement



Source : Manigart S. et coll, Guide du Venture Capital en Belgique

Ce cheminement de l'analyse des investisseurs s'articule autour de preuves robustes de ce que la société de biotechnologie avance. Dans ce sens, l'étude de pharmacoeconomie est un adjuvant solide à cette quête de preuves. Elle permet à la société de biotechnologie de réviser l'intégralité de son *business plan*. Elle revoit, avec un regard éclairé, l'ensemble des données épidémiologiques de la pathologie ciblée : populations atteintes, incidence et prévalence, répartition dans les différentes régions mondiales... De la même façon, l'étude expose le management des thérapies actuelles dans l'aire thérapeutique, et place le candidat-médicament dans cet ensemble. Un autre point important dans la révision du *business plan* est l'analyse du marché concurrentiel et l'impact potentiel sur le produit. Toutes ces données sont reconsidérées et réévaluées pour établir l'étude de pharmacoeconomie. Elle offre ainsi une prise de recul pour la société de biotechnologies, et a fortiori pour les investisseurs.

L'étude de pharmacoeconomie permet en outre une projection du candidat-médicament dans son marché futur. Cette projection ajoute un gain de visibilité à long terme pour les investisseurs. Le produit est pré-positionné compte-tenu de toutes les variables du marché : management de la pathologie, concurrents, stratégies thérapeutiques existantes... Ce pré-positionnement résulte d'une analyse soutenue par une intense recherche bibliographique et l'avis éclairé des KOL. Du point de vue des investisseurs, ces sources offrent une confiance dans l'étude et dans les résultats proposés. La société de biotechnologie propose un « package » logique et cohérent, reliant le besoin médical aux contraintes économiques, en d'autres termes un traitement innovant en adéquation avec son marché futur.

Enfin, dans le cadre d'une société de biotechnologies, une étude pharmacoéconomique est souvent menée par une société de prestataire externe. Cette branche de l'économie de la santé requiert une expertise particulière, et les sociétés de biotechnologie n'ont pas de telles capacités d'expertise au sein de la société. Le recours à une société de consultants externe offre finalement une crédibilité auprès des investisseurs, dans le sens où une intervention extérieure minimise les biais. Toutes les données sont donc revues par une équipe d'experts, qui analysent le produit dans son ensemble et projeté sur son marché futur. Cet élément est un gage de confiance auprès des investisseurs, et constitue un apport d'éléments probants et robustes sur la viabilité du produit.

3.2.3. Estimation de la taille du marché

D'une façon générale, lors de l'approche d'une société de biotechnologie, les investisseurs se focalisent sur trois points-clé :

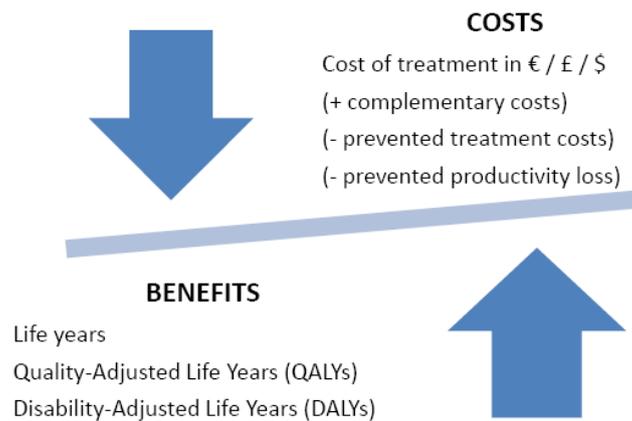
- Les brevets, la propriété intellectuelle,
- Le marché visé par la nouvelle thérapie,
- L'équipe projet, le management.

Une étude de pharmacoéconomie peut donc aider à l'argumentaire autour d'un de ces points-clé : le marché. L'étude cherche à cibler les sous-populations d'intérêt pour le produit, à travers l'évaluation coût-utilité. Cette population-cible, une fois définie, est estimée afin de donner une première idée de la taille du marché. La taille est à la fois exprimée en volume de population (nombre de patients traités, sans unité) et en volume de ventes (prévisions de ventes, en M€, supposant une estimation préalable du prix du produit).

3.2.3.1. Estimation du prix

Comme étudiée précédemment, l'issue de l'analyse pharmacoéconomique utilisant la méthodologie du coût-utilité se traduit en un résultat coût/QALY.

Figure 28 : Balance coût-bénéfice au sein d'une évaluation pharmacoéconomique



Source : Niemietz K., How much for a year of life? The cost threshold discussion in Health Technology Assessment

Ainsi, tous les coûts attachés au nouveau traitement, à la fois les coûts engendrés et les coûts évités, sont reliés aux bénéfices prodigués, exprimés dans notre cas en nombre d'années gagnées, pondérées par la qualité de vie. Partant de ces considérations, une donnée est particulièrement variable à un stade de développement clinique : le prix du futur médicament. Cette variable peut être modulée dans notre modèle de Markov, et l'impact de ces modulations peut être observé sur le résultat exprimé en coût/QALY.

Dans notre cas, il est intéressant d'estimer un prix qui offre une issue acceptable à la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire en-deçà des seuils établis selon l'OMS et traduits entre les pays. Dans ce sens, afin de valoriser au maximum le candidat-médicament, on peut choisir de se placer au niveau de ces seuils d'acceptabilité, afin d'estimer un potentiel de prix maximal. Dans le cadre de l'étude coût-utilité, le résultat coût/QALY traduit en numéraire la somme que la société (ici, les payeurs) est prête à dépenser pour gagner une année supplémentaire de vie pondérée par la qualité. Ainsi, en se plaçant donc aux seuils monétaires des coût/QALY estimés par l'OMS, c'est-à-dire £20,000 pour l'Angleterre, 30 000 € pour le reste de l'Europe et \$50,000 pour les Etats-Unis, il en résulte un « prix maximal accepté », correspondant à la valeur maximale que les payeurs sont prêts à dépenser pour le bénéfice clinique escompté.

3.2.3.2. Estimation du potentiel de marché

Grâce à la littérature rassemblée dans le cadre de l'étude et les avis des experts du domaine thérapeutique considéré, on dispose des éléments nécessaires pour estimer le nombre de patients susceptibles d'être traités par le candidat-médicament. A un stade de

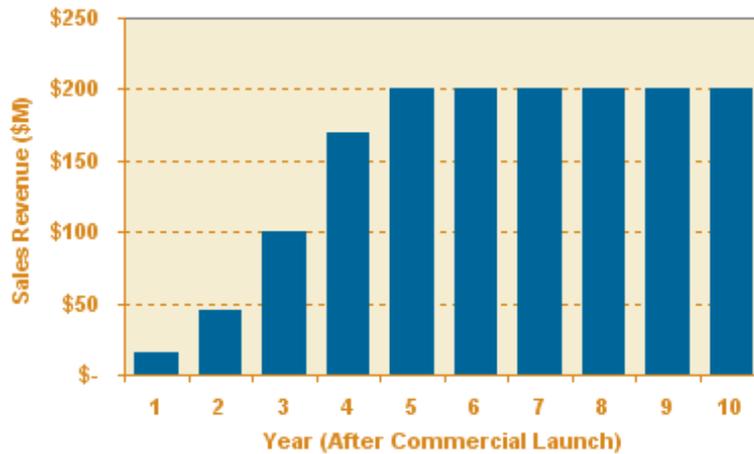
développement clinique, certains paramètres sont hypothétiques, mais soutenus par l'avis de KOL. Des études de cas peuvent également aider à cette évaluation, par l'utilisation de benchmarks qui guident la formulation d'hypothèses.

A partir de la population totale du marché considéré, on applique successivement différents paramètres (*inputs*) permettant d'approcher cette population potentiellement traitée par le futur produit. Ces *inputs* sont de différentes natures :

- Critères épidémiologiques : prévalence de la maladie, % d'infections dans des populations données...
- Critères relatifs au management de la stratégie thérapeutique : intégration des stratégies thérapeutiques existantes,
- Couverture du traitement : hypothèses de % de traitement par le futur produit,
- Part de marché du produit : prise en compte de l'environnement concurrentiel, hypothèse de % de part de marché.

En intégrant toutes ces informations à la population de départ, on aboutit à une estimation de la population maximale qui sera traitée par le nouveau produit. Grâce à l'estimation du prix unitaire précédemment réalisée, il est possible de convertir le volume de population en volume de ventes. Par ailleurs, un dernier critère important à appliquer est la pénétration du médicament sur son marché. Généralement, on établit des prévisions de vente sur dix ans, en assumant une période de pénétration du marché de cinq ans comme schématisé ci-après :

Figure 29 : Représentation générale des prévisions de vente d'un nouveau médicament sur dix ans



Source : <http://www.investopedia.com>

Ces prémisses de prévisions de vente sont un bon outil permettant aux investisseurs d'avoir une vision à long terme du candidat-médicament sur son marché futur, et des répercussions financières qu'il engendre.

3.2.4. Estimation de la valeur du produit

3.2.4.1. Approche de la *Net Present Value* (NPV)

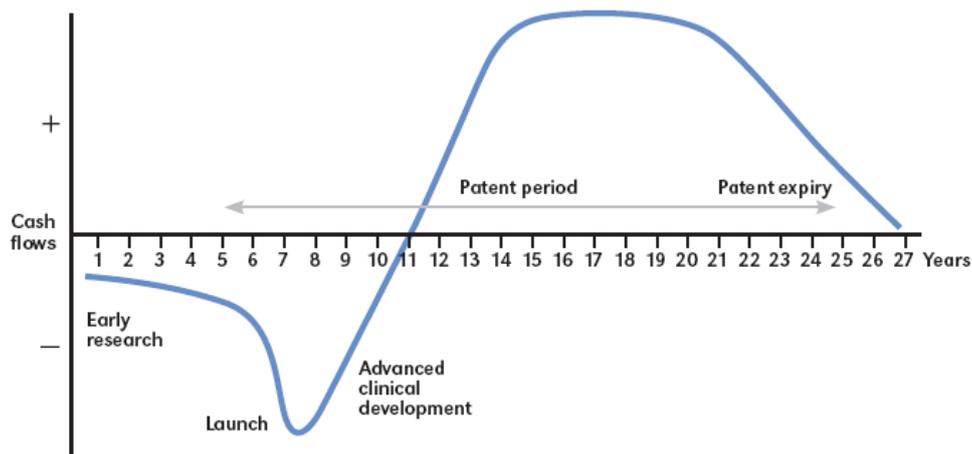
Du point de vue des investisseurs, le produit à l'étude se doit d'être rentable à long terme. C'est là sa principale finalité. Afin d'estimer sa viabilité et de financer au mieux la réalisation du projet, il est indispensable de se livrer au préalable à une analyse financière d'investissement complète et pertinente. Dans ce sens, une étude prévisionnelle du flux financier permet de valoriser le projet, ou plus précisément le produit, en attente de portefeuille.

La valeur actualisée nette, ou NPV pour *Net Present Value*, est la formule la plus couramment utilisée pour évaluer un projet d'investissement quel qu'il soit. Le calcul de la NPV cherche à répondre à une question primordiale pour les investisseurs : quelle somme d'argent nous fera gagner ou économiser ce projet une fois réalisé ? Il permet ainsi d'évaluer les flux de trésorerie présents et futurs liés au projet. A un stade précoce de développement clinique, il faut nécessairement prendre en compte les flux liés aux dépenses relatifs à ces essais cliniques, et projeter les flux financiers sur les recettes futures réalisées par les ventes du médicament une fois sur le marché.

3.2.4.2. L'étude des flux financiers ou *cash-flow*

Lorsqu'on se positionne à un stade précoce de développement clinique, les flux financiers sont négatifs, témoins des lourdes dépenses de R&D. Les essais cliniques, particulièrement les essais de phase III réalisés sur des milliers de patients, sont particulièrement onéreux. A l'issue de ces essais de phase III, le médicament est lancé sur le marché après avoir reçu son Autorisation de Mise sur le Marché. Il s'ensuit une période de pénétration du marché plus ou moins rapide, traduisant le passage de flux financiers négatifs à des flux financiers positifs. Une fois le produit intégré au marché, une période relativement stable de génération de revenus est établie, jusqu'à la perte de brevet du médicament. Le cycle de vie du médicament est classiquement représenté de la façon suivante :

Figure 30 : Cycle de vie d'un médicament



Source: Puran S., The Valuation of drug development project

Ce cycle de vie du médicament révèle ainsi les variations de flux financiers sur lesquelles est basé le calcul de la NPV. On distingue donc à l'étude les prévisions de coûts de développement et les prévisions de revenus. Les prévisions de coûts se partagent selon plusieurs tableaux : (55)

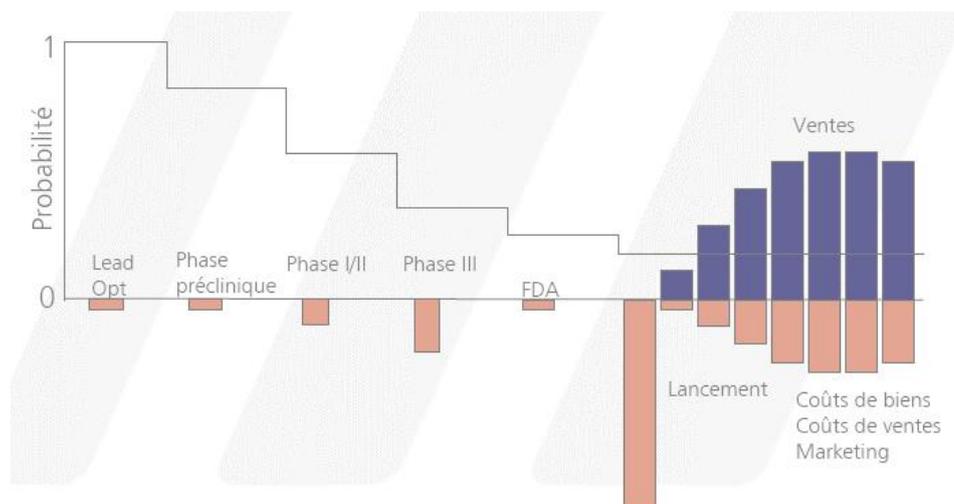
- Coûts de développement clinique : ils incluent les coûts relatifs au design des essais cliniques, au recrutement des patients, aux coûts des investigateurs et des cliniciens, au suivi de l'étude (monitoring), à l'analyse des données et à la présentation des résultats. D'un point de vue matériel, ils incluent également les coûts relatifs à l'équipement nécessaire aux essais cliniques, à l'approvisionnement... Ces coûts de développement clinique sont variables selon l'indication thérapeutique, induisant un

nombre plus ou moins important de patients à recruter et déterminant un coût par patient plus ou moins élevé et une durée d'essai plus ou moins longue. Dans ce sens, la phase III est la plus coûteuse et la plus chronophage.

- Coûts d'examen règlementaire : il s'agit des coûts de mise sur le marché, devant être considérés sur une base territoriale selon les marchés ciblés. Les coûts de préparation des soumissions dans le cadre des AMM fluctuent selon la quantité et la qualité des données.
- Coûts de lancement, fabrication et marketing : les dépenses de marketing débutent bien avant l'AMM du produit. En général, les coûts associés au lancement, à la fabrication et au marketing sont projetés sur la base d'hypothèses conventionnelles (ex. : dépenses marketing pour l'année 1 = 100% des revenus, dépenses marketing pour l'année 2 = 50% des revenus,...) Les exigences spécifiques au marché ciblé ont une grande importance.

L'ensemble de ces coûts définit les dépenses rattachées au médicament, correspondant aux flux financiers négatifs. Il est alors intéressant de voir si ces *cash-flow* négatifs sont compensés par des *cash-flow* positifs, c'est-à-dire par les ventes du produit. L'estimation du potentiel de marché et les prévisions de vente ont été définies précédemment. Il en résulte un schéma prenant la forme suivante :

Figure 31 : Flux financiers (cash-flows) appliqués au cycle de développement d'un médicament



Source : Avance, « Valuation » et gestion du risque dans la biotech, 2007

Un dernier élément est à prendre en compte dans le calcul de la NPV. En effet, cette valeur n'est pas uniquement la résultante de flux financiers positifs et négatifs, de dépenses et de recettes. C'est un véritable outil permettant de projeter la valeur du produit sur une étude de plusieurs années. Cette projection entre nécessairement en compte dans le calcul de la NPV.

3.2.4.3. Taux d'actualisation : *discount rate*

La notion d'actualisation est basée sur le fait qu'une somme d'argent reçue aujourd'hui vaut plus que la même somme reçue dans le futur. Appliquer ce principe à des prévisions de flux financiers signifie non seulement que les revenus futurs valent moins aujourd'hui que dans le futur, mais aussi que les futurs investissements coûteront moins aujourd'hui.

Ainsi, le taux d'actualisation prend en compte à la fois la valeur temps (1 € aujourd'hui \neq 1 € demain), et l'aversion au risque (qui augmente avec la précocité des projets). Une fois que le taux d'actualisation est déterminé pour le produit considéré, la NPV peut être calculée à chaque stade de développement. Un premier calcul sera donc appliqué à notre stade précoce de développement clinique, et sa valeur sera une indication majeure pour les investisseurs.

Une NPV inférieure à zéro témoigne d'un produit non viable, engageant la société de biotechnologies à revoir ses objectifs, voire à considérer cette valeur comme une décision de *no go*. En revanche, une NPV positive est révélatrice du potentiel futur du candidat-médicament. Selon sa valeur, la NPV sera un outil plus ou moins percutant au niveau des investisseurs. Dans tous les cas, elle offre des indications essentielles pour les investisseurs, sur différents points de vue :

- Rendement de l'investissement,
- Aperçu des besoins de liquidité,
- Identification des forces et des faiblesses,
- Evolution de la valeur selon les scénarios,
- Appréciation du risque.

La possibilité pour les investisseurs d'avoir accès à ces données est une grande valeur ajoutée (sous réserve toutefois de résultats positifs). La NPV prend en compte une part de

réserve par l'aversion au risque. C'est potentiellement un bon outil d'aide à la décision auprès des investisseurs, pouvant favoriser les levées de fonds si les résultats sont concluants.

Conclusion

La pharmacoéconomie est une discipline en plein essor, se forgeant une place de plus en plus importante dans l'accès au marché du médicament. Initialement développée par les Autorités de santé, son objectif est la recherche de l'efficacité au sein du secteur de la santé et de son corollaire : l'allocation maîtrisée des dépenses. Dans un contexte de contraintes réglementaires croissantes et de pression des payeurs, l'industrie pharmaceutique s'est octroyée l'outil afin d'optimiser ses chances de mise sur le marché. Il est également utilisé à des fins de meilleure efficacité et d'aide à la décision en R&D.

Afin de toujours mieux répondre à la demande de l'industrie pharmaceutique, la pharmacoéconomie peut être un outil de grand intérêt pour la société de biotechnologie. Affaiblie par les pénuries de financements et les exigences grandissantes de l'industrie pharmaceutique et des investisseurs, la société de biotechnologie a besoin de se renouveler et de se montrer toujours plus attractive ; la pharmacoéconomie est un moyen de parvenir à ses fins. Manié avec soin, cet outil peut générer une information riche et multiple à la fois pour un usage interne et auprès des différentes parties prenantes. Guide de développement interne, élément de valorisation externe, la pharmacoéconomie est garante d'une valeur ajoutée pour la société de biotechnologie. La référence à cette discipline pousse la société de biotechnologie au-delà de son modèle premier basé sur la science, par la prise en considération des contraintes économiques et d'accès au marché du médicament. Son cœur d'activité reste néanmoins et définitivement l'innovation et l'apport de nouvelles solutions face à des besoins thérapeutiques non satisfaits.

Bibliographie

1. CAVAZZANA-CALVO, M., DEBIAIS, D., *Les Biomédicaments*, Paris, Presses Universitaires de France, 2011.
2. EURASANTE, (2000). Biotechnologies et Santé. *Les Etudes Eurasanté* (En ligne), 2^{ème} édition augmentée, 87 pages. Disponible sur <http://www.eurasante.com>.
3. EFPIA, (2004). Les perspectives prometteuses de la biotechnologie pour la santé humaine. *Des médicaments au service de l'humanité*. (En ligne), 12 pages. Disponible sur <http://www.medicinesformankind.eu>.
4. PwC, (2010, novembre). La Biotech réinventée. Et maintenant, que faites-vous ? *Rapport PwC*. (En ligne), 24 pages. Disponible sur <http://www.pwc.fr>.
5. HACHE, J., *Les Enjeux des Biotechnologies*, Colombelles, EMS, 2005.
6. GEN SUISSE, *Le génie génétique : notions de base, applications, discussion*. Berne, Fondation Gen Suisse, 2007.
7. STEFFEN Laetitia, (2012, avril). Biomédicaments en France : état des lieux 2011. *Rapport LEEM*. (En ligne), 35 pages. Disponible sur <http://www.leem.org>.
8. SERUSCLAT, F., (1999). Génomique et Informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique. *Rapport du Sénat*. (En ligne), 204 pages. Disponible sur <http://www.senat.fr>.
9. ARNOUX, J-P., (2010, janvier). Biotechnologies appliquées au médicament. Santé 2025. (En ligne), p.117-118. Disponible sur <http://www.sante-2025.org>.
10. LEGRAIN, Y., (2009, juin). Les Biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique. *Avis et rapports du Conseil Economique, Social et Environnemental*. 228 pages.
11. BIOFUTUR 303. Dossier : Les anticorps monoclonaux. p.26-40. Octobre 2009.
12. LEEM & GENOPOLE[®], (2008, octobre). Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France. *Rapport de synthèse*. (En ligne), 119 pages. Disponible sur <http://www.leem.org>.
13. DION, I., GUEDON, A., LIEBAERT, F., (2008, juin-juillet). La biotech va-t-elle financer la big pharma ? Hommes et commerces (En ligne), p.80. Disponible sur <http://www.associationhec.com>.
14. REVEST, V., LE GUEHENNEC, C., (2007, septembre). Capital risque, intervention publique et marché : le cas des biotechnologies françaises. *Document de travail*. (En ligne), 22 pages. Disponible sur <http://hal.inria.fr>.

15. PORTE, E., HAMEL, S., (2009, novembre). Les conséquences de la crise financière sur les deals de M&A pharma/biotech. *Fusions et acquisitions magazine*. (En ligne), 3 pages. Disponible sur <http://www.fusions-acquisitions.fr>.
16. FRANCE BIOTECH (consulté le 12 octobre 2011). *Communiqué de presse : Panorama des Sciences de la vie 2010*. Disponible sur <http://www.france-biotech.org>.
17. WEINMANN, N., (2008, janvier). R&D des compagnies pharmaceutiques : Ruptures et Mutations. *Etudes Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi*. (En ligne), 164 pages. Disponible sur <http://www.industrie.gouv.fr>.
18. MARKETING SANTE, (2011). La pharma face à ses transitions. *Marketing Communication Santé 2011*. (En ligne), 27 pages. Disponible sur <http://www.marketing-sante-guide.fr>.
19. ALLARY, C., OZDOWSKI, J., (2008, août-septembre). Stratégies pour l'innovation pharmaceutique. *Reflets*. (En ligne), 4 pages. Disponible sur <http://www.bionest.com>.
20. Ecole de Management de Grenoble. Le virage biotech de l'industrie pharmaceutique. *Biofutur*, janvier 2011, n°317, p.52-53.
21. Groupe de travail Industries de Santé, (2010, janvier). Etats Généraux de l'Industrie. *Rapport du groupe de travail Industries de Santé*. 144 pages.
22. Etude Xerfi, (2010, juillet). Les sociétés de biotechnologie en France. Perspectives de financement et analyse des forces en présence. 210 pages.
23. LEEM, (2011, décembre). Observatoire 2011 des biotechnologies de santé en France. *Etude Comité Biotechnologies de santé du LEEM*. (En ligne), 78 pages. Disponible sur <http://www.leem.org>.
24. FRANCE BIOTECH, (2012, mai). Panorama des Sciences de la Vie 2012. *Conférence de Presse*. (En ligne), 20 pages. Disponible sur <http://www.france-biotech.org>.
25. ERNST&YOUNG, (2011). Beyond borders: Global biotechnology report 2011. *25^{ème} rapport annuel Ernst&Young sur le secteur mondial des biotechnologies*. 104 pages.
26. PHARMANALYSES (page consultée le 25 juillet 2011). *La biotech est-elle soluble dans la pharma ?* Consultable sur <http://pharmanalyses.fr>.
27. FAGNONI, P. Dossier : La Pharmacoéconomie. *Le Moniteur Hospitalier*, mai 2012, n°246, p.17-28.
28. SANCHEZ TRASK, L., (2011). Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. *The McGraw-Hill Companies, Inc.* (En ligne), 15 pages. Disponible sur <http://www.mhprofessional.com>.
29. WERTHEIMER, A., CHANEY, N., (2003). Pharmacoeconomics. *Business Briefing: Pharmagenerics*. (En ligne), 4 pages. Disponible sur <http://www.touchbriefings.com>.

30. CROCHARD-LACOUR, A., LELORIER, J. *Introduction à la Pharmacoeconomie*. Les Presses de l'Université de Montréal, E-book, 2011.
31. HAS, (2011, octobre). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. *Guide méthodologique*. 83 pages.
32. PHARMIDEAS (page consultée le 12 octobre 2011). *Pharmacoeconomics*. <http://pharmideas.ca/pharmacoeconomics>.
33. WORONOFF-LEMSI, M-C., LIMAT, S., HUSSON, M-C., (2000). Approche Pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. *Fiche*. (En ligne), 12 pages. Disponible sur http://193.51.50.30/master/Biblio%20E6/2000_Woronoff.pdf.
34. NIEMIETZ K., (2008). How much for a life year? The cost threshold discussion in Health Technology Assessment. *Stockholm Network* (En ligne), 20 pages. Disponible sur <http://www.stockholm-network.org>.
35. MILLER, P., Role of pharmacoeconomic analysis in R&D decision making: When, where, how? *Pharmacoeconomics* 2005; 23(1): 1-12.
36. DI MASI, J., The value of improving the productivity of the drug development process: faster times and better decisions. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 Suppl. 3: 1-10.
37. DI MASI, J., CAGLARCAN, E. et WOOD-ARMANY, M., Emerging role of pharmacoeconomics in the research and development decision-making process. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (7): 753-766.
38. WILLAN, A. et O'BRIEN, B., Sample size and power issues in estimating incremental cost-effectiveness ratios from clinical trials data. *Health Economics* 1999; 8: 203-211.
39. HALL, P., McCABE, C., BROWN, J. et CAMERON, D. Health Economics in drug development: efficient research to inform healthcare funding decisions. *European Journal of Cancer* 2010; 46: 2674-2680.
40. CLEMENS, K., GARRISON, LP. et JONES, A. Strategic use of pharmacoeconomic research in early drug development and global pricing. *Pharmacoeconomics* 1993; 4 (5): 315-322.
41. ROCHAIX, L. (2008). Rôle de l'évaluation économique dans la priorisation des actions de santé? *Rencontres HAS 2008* (En ligne), 14 pages. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>.
42. BARON, F. (page consultée le 14 septembre 2011). *Les guidelines en pharmacoeconomie : comparaisons institutionnelles, situations actuelles et perspectives*. Consultable sur <http://www.medcost.fr>.

43. PAUL, J. et TRUEMAN, P., Fourth hurdle reviews, NICE, and database applications. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2001; 10: 429-438.
44. CUZIN, E., (septembre 2008). L'évaluation medico-économique: une voie française? *Pharmaceutiques* (En ligne), pages 14-18. Disponible sur <http://www.pharmaceutiques.com>.
45. VAN NOOTEN, F., HOLMSTROM, S., GREEN, J., WIKLUND, I., ODEYEMI, I. et WILCOX, T. Health economics and outcomes research within drug development. Challenges and opportunities for reimbursement and market access within biopharma research. *Drug Discovery Today*, June 2012, 17 (11/12): 615-622.
46. HUGHES, B. Payers growing influence on R&D decision making. *Nature Reviews Drug Discovery*, November 2008, 7: 2-3.
47. DELAPORTE, L., PARNIS, S., ROUX, B. et DEMANGE, AS. (septembre 2011). La Réforme 2011 du médicament : quelles implications pour votre modèle commercial et votre structure organisationnelle ? *Publications Bionest Partners* (En ligne), 8 pages. Disponible sur <http://www.bionest.com>.
48. SZUCS, T. et SCHNEEWEISS, S. Pharmacoeconomics and its role in the growth of the biotechnology industry. *Journal of Commercial Biotechnology*, September 2003, 10 (1): 109S-120S.
49. FRIEDMAN, Y., *Best Practices in Biotechnology Business Development*. Washington, Logos Press, 2008.
50. SKREPNEK, G., SARNOWSKI, J., Decision-making associated with drug candidates in the biotechnology research and development (R&D) pipeline. *Journal of Commercial Biotechnology*, February 2007, 13 (2): 99-110.
51. LANGLEY, P., Focusing pharmacoeconomic activities: reimbursement or the drug life cycle? *Current Medical Research and Opinion*, 2004, 20 (2): 181-188.
52. FDA (March 2007). Guidance for industry and review staff: Target Product Profile, a strategic development process tool. *Draft guidance FDA* (En ligne), 25 pages. Disponible sur <http://www.fda.gov>.
53. TAYLOR, M. (April 2009). What is sensitivity analysis? *What is...? Series* (En ligne), 8 pages. Disponible sur <http://www.medicine.ox.ac.uk>.
54. MANIGART, S., WITMEUR, O. Guide du Venture Capital en Belgique, *Publication Belgian Venture Capital and Private Equity Association* (En ligne), 41 pages. Disponible sur <http://www.venture-capital.be>.
55. MAYER BROWN, (March 2009). Drug Development: valuing the pipeline – a UK study, *Pharma & Biotech* (En ligne), 35 pages. Disponible sur <http://www.palisade.com>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 janvier 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Emilie BRAUN

Sujet : La pharmacoeconomie, intérêt pour les sociétés de biotechnologie.

Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT
Directeur : M. Philippe MAINCENT
Juges :
M. Alain NICOLAS
Mme Anne SAPIN-MINET
M. Emmanuel EICHER

Vu,

Nancy, le 4 Janvier 2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 4 janvier 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 14.01.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6053

N° d'identification :

TITRE

La pharmacoéconomie : intérêt pour les sociétés de biotechnologie.

Thèse soutenue le 25 janvier 2013

Par Emilie BRAUN

RESUME :

Dans le domaine de la santé, les sociétés de biotechnologie sont apparues comme les moteurs de l'innovation de l'industrie pharmaceutique. Après des années rayonnantes, l'année 2010 a vu apparaître les premières limites des sociétés de biotechnologie qui subissent les contraintes vécues par l'industrie pharmaceutique et les défiances des investisseurs, se traduisant par une diminution des financements et des difficultés grandissantes à la réalisation de partenariats.

Pour assurer leur pérennité, les sociétés de biotechnologie sont encouragées à développer leurs compétences afin de mieux répondre aux nouvelles exigences. Une voie d'action intéressante est l'introduction de la pharmacoéconomie, qui tend à devenir dans un contexte pharmaceutique global la quatrième exigence en matière d'accès au marché. A l'échelle des biotechnologies, sociétés prônant jusqu'alors le « tout scientifique », il s'agit d'intégrer les contraintes économiques et d'accès au marché du candidat-médicament. Les sociétés de biotechnologie peuvent ainsi apporter de nouveaux éléments aux différentes parties prenantes (industrie pharmaceutique, investisseurs), mais également tirer un grand bénéfice en interne de cette nouvelle évaluation économique.

Finalement, la pharmacoéconomie est un moyen pour les biotechnologies de mettre en avant leurs principaux atouts : innovation, créativité et capacité d'adaptation.

MOTS CLES : biotechnologie, innovation, industrie pharmaceutique, pharmacoéconomie, coût-efficacité, valorisation, investisseurs, financement.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Philippe MAINCENT	Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

