

L'industrie pharmaceutique et le génome d'après le journal Le Monde

L'industrie pharmaceutique croit aux perspectives commerciales du génome

Florance Bal, *Le Monde* 17 septembre 2002

Le décryptage du génome humain est achevé. La course aux dépôts de brevet, accélérée par l'entrée en lice, il y a huit ans, du chercheur américain - devenu homme d'affaires - Craig Venter, bat son plein. Son exploitation promet des sources de revenu considérables aux industriels de la santé. Les enjeux économiques des applications médicales qui seront permises à partir des découvertes futures se chiffreront en milliards de francs.

Toutefois, ces perspectives ne sont encore que des promesses. L'information brute contenue dans les trois milliards de bases du génome humain demande à être qualifiée. Leur lecture est un point de départ. L'enjeu principal, maintenant, est de trouver les 30 000 à 130 000 gènes humains - les chercheurs ne s'accordent toujours pas sur leur nombre -, d'identifier leur rôle et leur utilisation. Ensuite seulement, la mise au point de médicaments sera possible. Ce travail de longue haleine ne devrait pas aboutir avant de nombreuses années.

Les multinationales de la pharmacie, qui entendent être présentes sur ce marché d'avenir, tablent sur la mise au point, à partir des gènes, de nouveaux outils de diagnostic et de traitement. *Il a dix ans aucune multinationale ne traquait sur les cibles génétiques* explique au Monde François Meyer, directeur de recherche d'Aventis Pharma en France. *Seulement des grands laboratoires ont franchi le pas il y a encore cinq ans* *Aujourd'hui tous sont impliqués* *Dans deux ou trois ans des cibles seront issues de la génomique* *contre seulement aujourd'hui*

Les laboratoires pharmaceutiques, qui consacrent en moyenne 18 % de leur chiffre d'affaires à la recherche et au développement de nouveaux médicaments, s'adaptent en créant des départements de génomique et de chimie biologique, et en nouant des partenariats de recherche avec des sociétés de biotechnologies, ou en prenant leur contrôle. Le groupe franco-allemand Aventis Pharma a annoncé, le 23 juin, un accord de 450 millions de dollars avec la société de biotechnologies américaine Millenium concernant notamment des recherches sur un vaccin tumoral - dont le principe n'est à ce jour pas établi - contre le cancer. Le français Sanofi-Synthélabo a établi des partenariats avec six sociétés de biotechnologies.

Moins d'effets secondaires

Depuis deux ans, dix groupes pharmaceutiques ont initié le Consortium SNP (Single Nucleotide Polymorphisms, séquences nucléotidiques), dont l'objectif est d'identifier les variations génétiques présentes chez l'homme. Cette connaissance permettra aux chercheurs de mettre en évidence des différences génétiques qui prédisposent les individus à une maladie et à leur sensibilité aux médicaments. On comprendra les cas - estimés à 30 % - où les médicaments sont inefficaces, et on identifiera les patients susceptibles de développer des effets secondaires. Un moyen pour les laboratoires de rendre utilisables des médicaments qu'ils n'avaient pas jusque-là la possibilité de mettre sur le marché. *Comme la recherche sera davantage ciblée le taux de succès des molécules en développement* *trois sur quatre actuellement* *pourra atteindre un sur deux si bien que les coûts seront*

moindres

laboratoires scientifiques sont pour l'essentiel situés en France. Mais cette dynamique ne peut durer que si la recherche fondamentale bouillonne et dispose de crédits abondants, affirme Jean-Luc Belingard, PDG d'Ipsen et porte-parole du G5. La position du G5 sur le milliard d'euros ne porte pas que sur l'année 2005. Le groupe de pression souhaite que l'Etat s'engage sur ce montant pendant cinq ans. Plus encore, cet argent doit être concentré sur cinq thématiques spécifiques : la cancérologie, les maladies neurodégénératives, l'endocrinologie, les troubles du métabolisme et les affections cardio-vasculaires. C'est-à-dire des maladies de masse.

Aider les jeunes chercheurs

Quant à l'agence nationale pour la recherche, elle devra éviter le saupoudrage et concentrer ses crédits "sur un nombre limité de grands projets de recherche d'une durée de trois à cinq ans et cibler des thématiques nationales prioritaires", poursuit M. Belingard. L'intervention de laboratoires privés dans le débat sur la recherche ne concerne pas que les crédits. Dans le souci de renforcer les liens entre le public et le privé, il ne déplairait pas au G5 d'être représenté au conseil de la future agence. Les laboratoires estiment plus urgent de créer les conditions favorables à l'émergence de nouveaux médicaments que de nouveaux prix Nobel. Les industriels du médicament souhaitent aussi pouvoir accueillir des jeunes chercheurs en post-doctorat pendant des périodes de trois à cinq ans et favoriser la mobilité des chercheurs du public vers le privé sans les pénaliser dans leurs droits à la retraite, comme c'est aujourd'hui le cas.

Assouplir les modalités de détachement des chercheurs a évidemment pour but de faire sauter les blocages psychologiques qui affectent encore certains secteurs du public à l'égard du privé. Le G5 réclame ainsi le droit de financer des projets de recherche fondamentale de manière à les conduire à une phase où la recherche appliquée peut commencer, comme cela se fait aux Etats-Unis. Mais en échange de cet effort d'accompagnement, les laboratoires demandent le droit de déduire 60 % de cet investissement de leur imposition. Et si, en passant, l'Etat pouvait dé plafonner le crédit impôt recherche, ils n'y verraient pas d'inconvénient.

-O-

Zones floues dans la transparence de l'information biomédicale

Karim El Hadj, *Le Monde*, 20 mars 2005

Je crois que les industriels commencent à le comprendre. Il faut aller vers davantage de transparence des essais et des études cliniques déclarait Jean Marimbert, directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), dans le *Quotidien du médecin* du 3 février 2005. Cette prise de conscience des industriels survient après le retrait, notamment aux Etats-Unis, de plusieurs médicaments-phares du marché. Par la voix de Brian Ager, le directeur général de la Fédération européenne d'associations et d'industries pharmaceutiques (Efpia), les entreprises du secteur se sont engagées à rendre publics non seulement les résultats des essais avant d'y avoir eu lieu que ces résultats soient positifs ou négatifs mais également des informations sur les essais en cours.

Mais des interrogations subsistent sur la fiabilité des informations que les industriels proposent de transmettre au grand public. La qualité des résultats d'une étude se mesure à

la qualité des procédures (le protocole) qui régissent la bonne tenue de l'essai thérapeutique. Avant d'occuper les rayonnages des pharmacies, le médicament subit une série de tests pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Toutefois, de l'élaboration de ces tests à l'analyse des données, de nombreux facteurs peuvent fausser les résultats d'un essai thérapeutique. Ainsi, la revue *Prescrire* dénonce certaines pratiques comme l'utilisation de comparatifs inadéquats pour mettre en avant les meilleurs résultats d'un nouveau médicament.

D'un autre côté, il peut arriver que des médecins investigateurs ne soient pas en mesure de produire ce qu'on leur demande dans une étude car ils ne connaissent ni les recommandations en vigueur dans le domaine ni les pratiques suivies lors d'une étude. révèle le docteur Denis de Valmont, PDG de Clinical Land, une société chargée de superviser les essais pour le compte de laboratoires pharmaceutiques. M. de Valmont ajoute qu'il existe par ailleurs un biais de taille dans l'essai lorsque les promoteurs d'une investigation souhaitent des patients au profil si particulier qu'un moment ces personnes n'ont plus rien de commun avec les patients qui ont la pathologie étudiée. Mais précise-t-il, notre devoir et notre rôle consistent à signaler ce qui ne fonctionne pas dans un protocole même si ce protocole a reçu l'accord du comité d'éthique.

Une autre question porte sur l'analyse des données. Aujourd'hui, les données des études sont exploitées par les laboratoires mais indépendamment des sociétés qui les fournissent. Pour Denis de Valmont, une collaboration avec les commanditaires de l'étude serait un progrès vers plus de transparence. Il imagine qu'un système plus limpide consisterait à livrer les résultats bruts au comité de pertes indépendants. Ces experts seraient chargés d'exploiter ces données pour créer un dossier d'enregistrement. Mais le milieu de la recherche médicale est restreint. Alors qu'est-ce qu'un comité de pertes indépendants, s'interroge l'entrepreneur.

Fiabilité des organismes officiels

Malgré l'exemple de cette collaboration, d'autres professionnels de la santé comme le docteur Philippe Foucras, médecin généraliste, responsable et fondateur du Formindep, un collectif de patients et de soignants promouvant l'indépendance de la formation au service des seuls professionnels de santé et des patients, doutent de la fiabilité des organismes officiels français de santé en matière de transparence de l'information. Pour ce médecin, le rapport du sénateur de l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques sur l'Afssaps confirme les ambiguïtés et les dérives d'une structure financée en majorité par l'industrie et dont la quasi-totalité des dépenses est faite de façon plus ou moins importante par l'industrie. Dans les faits, 80 % du financement de l'Agence provient des taxes et des redevances obligatoires acquittées par l'industrie. J'affirme clairement que ce financement n'a aucun impact sur la manière dont nous travaillons en particulier sur l'évaluation du bénéfice risque du médicament. se défendait, dans les colonnes du *Quotidien du médecin*, Jean Marimbert.

S'il estime le processus d'évaluation des médicaments impartial, M. Marimbert ne prétend cependant pas que tout soit parfait dans une maison à tant de dépenses et de dépenses annuelles. nous évaluons les dossiers d'AMM [autorisation de mise sur le marché] et les dossiers de modifications d'AMM. L'Afssaps n'a pas rougi de la qualité de son expertise et de l'impartialité de ses dépenses.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), elle non plus, n'est pas

épargnée par le docteur Foucras : l'organisme n'est pas l'abri de conflits d'intérêts remettant en cause son indépendance quand elle donne par exemple sa caution scientifique des pseudo congrès médicaux ne servant que d'action de rabattage des médecins pour l'industrie

Favoriser la transparence

Afin de surmonter le risque de biais, Xavier Rey-Coquais, le responsable des répertoires des essais thérapeutiques pour l'Arcat (Association de recherche, de communication et d'action pour l'accès aux traitements), compte sur les personnes impliquées dès la phase I de l'essai afin d'être rapidement informé par ces patients qui sont dans le cas du sida fréquentent les associations et nous expliquent qu'ils ont suivi un protocole. Si l'Arcat détecte un problème, l'association frappe aussitôt à la porte du laboratoire pour obtenir des explications. C'est un rapport de force très démocratique. Mais la force réside dans le réseau. C'est plutôt spécifique au sida. Les laboratoires savent qu'ils peuvent difficilement faire des essais confidentiels car un jour ou l'autre on aura des informations, affirme-t-il. Aujourd'hui, on participe à la maturation des essais on discute de la façon dont on se déroule les protocoles des essais financés par l'Agence nationale de recherches sur le sida. Les associations sont rentrées comme quatrième partenaire dans le mélange trois que constituent l'Etat, les industriels et les médecins, insiste le militant d'Arcat.

Se référant au Nice (National Institute for Clinical Excellence), une agence gouvernementale britannique, Philippe Foucras estime que l'accès à une information publique fiable et indépendante est possible. Pour favoriser la transparence, les associations de patients réclament la communication des résultats négatifs des essais afin de faire avancer la recherche. Un point sur lequel s'est engagé Brian Ager, directeur général de la Fédération européenne d'associations et d'industries pharmaceutiques (Efpia). L'Arcat souhaite pour sa part, au minimum la même réglementation qu'aux Etats Unis soit la publication obligatoire par l'industriel du résumé de l'essai, dès la phase II. Pour arriver à une telle réglementation, nous faisons du lobbying auprès de l'Afssaps et auprès du cabinet du ministre de la santé, affirme Xavier Rey-Coquais à propos du sida. Malheureusement on ne peut pas dire que pour les autres maladies la mobilisation soit si forte.

Karim El Hadj

-O-

Le groupe pharmaceutique Ipsen multiplie les accords de recherche avec l'Inserm et le CEA Yves Mamou, *Le Monde*, 26 septembre 2005

Après avoir été longtemps négligés, les partenariats entre le privé et le public se multiplient. Vendredi 23 septembre à Paris, Jean-Luc Belingard, PDG du laboratoire pharmaceutique Ipsen, Christian Brechot, directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), et André Syrota, directeur des sciences du vivant au Commissariat à l'énergie atomique (CEA), avaient réuni la presse pour insister sur l'importance de ces partenariats.

Selon eux, la position de la France dans la recherche mondiale et la place de l'industrie pharmaceutique française dans la compétition internationale dépendent pour partie de la capacité de la recherche fondamentale publique à travailler en harmonie avec la recherche

privée.

Pour Ipsen, laboratoire de taille moyenne qui investit chaque année environ 20 % de son chiffre d'affaires en recherche appliquée (147,4 millions d'euros en 2004, soit + 8,2 % par rapport à 2003), il n'était pas inutile de rappeler aux investisseurs le dynamisme de sa recherche et la liste des partenariats déjà noués aussi bien avec des laboratoires publics qu'avec de grands groupes pharmaceutiques privés. D'autant que l'entreprise prépare activement son entrée en Bourse, laquelle pourrait avoir lieu avant la fin 2005.

Au total projets de recherche en partenariat sont en cours ou en voie d'être finalisés avec des partenaires publics ou privés, a expliqué M. Belingard. Parmi eux six projets sont en partenariat avec le CEA et trois avec l'Inserm

Pour le CEA, cette célébration des partenariats public-privé (PPP) était l'occasion de rappeler l'ancienneté de sa présence dans la recherche biologique à travers ses plates-formes sophistiquées d'imagerie médicale. Les technologies issues du nucléaire ont en effet permis la mise au point d'outils nouveaux capables d'appréhender la structure du vivant jusque dans ses éléments les plus infimes.

Avec l'Inserm, Ipsen développe plusieurs types de collaboration, dont un programme de recherche considéré comme majeur : il concerne le développement d'une molécule qui pourrait s'avérer efficace contre le cancer du sein et celui de la prostate.

MM. Belingard, Brechot et Syrota se sont employés à réduire le scepticisme sur les capacités du secteur public à travailler selon les critères du privé. M. Brechot a défendu ardemment le niveau scientifique des recherches menées à l'Inserm. Mais *"Ici nous sommes défaits, a-t-il reconnu, c'est dans notre capacité à amener des projets de recherche aux industriels une tâche où ces projets présentent des preuves d'un double but d'efficacité thérapeutique. Ce qu'aux Etats-Unis on appelle la preuve du concept (proof of concept).*

Conflit culturel

L'Inserm a ainsi créé une filiale Inserm Transfert chargée de *manager des projets* avec différents acteurs du privé. Bien qu'Ipsen et l'Inserm aient des profils très différents, le but est d'arriver à bâtir un *" continuum de transfert technologique qui a des premiers partenariats de recherche au premier stade de démonstrations d'efficacité "*.

Ces associations public-privé bénéficient aujourd'hui d'un environnement favorable dû à la naissance d'une Agence nationale de la recherche (ANR) et de la mise en place de pôles de compétitivité, dont l'un est spécialisé sur les sciences du vivant : Meditech Santé en Ile-de-France.

MM. Syrota et Brechot ont également profité de l'occasion pour combattre l'idée qu'il pouvait exister un conflit culturel entre la recherche publique et la recherche privée.

On a lutté pendant des années pour que des brevets soient déposés avant publication de travaux académiques. Cela pour éviter d'être pillés. Mais aujourd'hui c'est le problème inverse : chaque chercheur est persuadé qu'il a entre les mains la possibilité de créer une start-up", a dit M. Brechot. M. Syrota a confirmé de son côté que l'esprit entrepreneurial marquait des points dans la recherche publique.

Si le splendide isolement de la recherche publique s'efface progressivement, de nombreux problèmes demeurent : à commencer par la difficulté du public à offrir des carrières dignes de ce nom aux jeunes chercheurs issus de l'université.

Pharmacie : la schizophrénie française

Yves Mamou, *Le Monde*, 21 octobre 2005

Les laboratoires pharmaceutiques devraient s'estimer heureux ! Le gouvernement avait laissé entendre qu'il les ponctionnerait de 1,7 milliard d'euros supplémentaires pour financer le déficit de l'assurance-maladie en 2006. Ils n'auront finalement à aligner qu'un milliard d'euros. Mais au lieu de se réjouir, ils ne décolèrent pas.

Est-ce le fait d'avoir à remplir un autre chèque qui motive cette mauvaise humeur ? Sans aucun doute. Mais pas seulement. Ce qui ronge plus sûrement les patrons de Sanofi Aventis, Pfizer, GlaxoSmithKline ou AstraZeneca, c'est l'incertitude de la règle du jeu politique. D'un côté, l'industrie du médicament est traitée en mauvais élève, responsable du déficit sans cesse renaissant de l'assurance-maladie. De l'autre, les mêmes hommes politiques, droite et gauche confondues, lui font les yeux doux pour qu'elle continue à investir dans de nouvelles usines créatrices d'emplois et dans la recherche pour la mise au point de produits innovants. Ceux-ci contribueront au solde de la balance commerciale.

Ce double discours fatigue de plus en plus les industriels du médicament. *Je n'arrive plus à plier le caractère erratique de la décision administrative en France*, se plaint ce patron d'une filiale française d'un grand laboratoire américain. *Au siège aux Etats Unis la direction générale place la France au même rang que l'Afrique.*

Ponctions intempestives

La nouvelle facture a d'autant plus surpris que l'industrie pharmaceutique était déjà engagée dans un programme de réduction des dépenses de l'assurance-maladie de 3,1 milliards d'euros à réaliser d'ici à 2007. Ces économies se décomposaient comme suit : 1 milliard attendu d'une maîtrise médicalisée des dépenses (réforme des affections de longue durée, dossier médical partagé...) ; 1 milliard d'euros attendus du développement de médicaments génériques ; 350 millions d'euros de *remise conventionnelle* de fin d'année, 180 millions d'euros d'augmentation de taxes, 180 millions d'euros de l'adaptation des conditionnements aux prescriptions, 250 millions d'euros de remboursements, 100 millions d'euros d'une baisse de prix autoritaire des médicaments innovants achetés par les hôpitaux.

Depuis le 28 septembre, ces 3,1 milliards d'euros d'économies se sont donc accrus d'un effort obligatoire et non concerté de 1 milliard d'euros supplémentaire. Ce milliard comprend : 500 millions sur le déremboursement de produits anciens ; remboursement au prix du générique de molécules princeps tombées dans le domaine public (400 millions), plus diverses baisses de prix ciblées qui pourraient atteindre les 100 millions d'euros. Et si besoin est les techniques existent pour accroître l'effort de 700 millions supplémentaires comme promis initialement. Pour compléter le ratissage, le gouvernement est aussi allé piocher 250 millions d'euros dans la poche des pharmaciens.

Résignés, année après année, à voir la main du gouvernement explorer la profondeur de leurs poches, les industriels du médicament ont eu pour politique de courber l'échine. Rien ne servait de protester : leur image publique d'ogre qui prospère sur la douleur du monde

rend la population sourde à leurs soucis. Ils savent aussi que la courbe de leurs profits est directement liée aux recettes d'assurance-maladie. Sans un système solvable, nul n'aurait les moyens de consommer du médicament. C'est pourquoi, malgré quelques protestations de forme, les laboratoires ont toujours accepté l'idée qu'ils étaient partie prenante du système, quitte à y jouer les pompiers occasionnels.

Mais ces ponctions intempestives et répétées engendrent finalement un risque plus grave qu'une révolte ponctuelle des laboratoires. Depuis plusieurs mois, des rapports successifs alertent les pouvoirs publics sur la réduction du tissu industriel et scientifique dans le domaine de la santé en France. Avec 35 milliards d'euros de chiffre d'affaires annuels et 100 000 emplois plutôt bien rémunérés dans la production, la distribution et la recherche, l'industrie pharmaceutique est, par tradition, un pilier de l'économie française. Or la mondialisation amène, aujourd'hui, les états-majors des multinationales du médicament à poser la question de l'attractivité de la France pour leurs investissements.

Certains ont déjà apporté une réponse : Pfizer a fermé son centre de recherche de Fresnes en 2003, Serono a fermé, cette année, celui qu'il avait en région parisienne et Bristol-Myers Squibb a mis un terme à son centre de R & D de Saint-Nazaire au coeur de l'été. Aucune création de laboratoire n'est venue compenser ces fermetures. Abbott a créé 600 emplois en Irlande, Roche et Schering ont fait de même dans l'est de l'Allemagne et au Japon.

Glissade p roccupante

Dans un rapport intitulé "PharmaFrance 2004", l'ingénieur en chef des mines Antoine Masson montre que la France aujourd'hui arrive en queue de peloton dans la répartition géographique des nouveaux investissements. Les Etats-Unis ont la palme des capitaux investis, suivis par la Grande-Bretagne, la Suisse et, même, l'Allemagne. Ce "décrochage" de la France, qui alarme les experts, semble dû, selon Antoine Masson, au *caract re impr isible de l e ercice de la r gulation* . Bref, la France n'est pas considérée comme accueillante par les investisseurs.

Dans un autre rapport remis, en mai 2004 au gouvernement, Jean Marmot, président de chambre à la Cour des comptes, insiste sur la nécessité de *faire du m dicament une priorit nationale* . Sinon, écrit-il, il est à craindre que la France, exportatrice nette de médicaments (+ 3milliards d'euros en 2001), ne devienne débitrice à la fin de la décennie. *Du e rang en parts de march mondial en notre pa s est tomb au e rang en A politique inchang e cette glissade pr occupante de rait continuer*

La schizophrénie française vient sans doute du fait que ceux qui, au gouvernement, ont à régler le déficit de l'assurance-maladie ne sont pas les mêmes que ceux dont la charge est d'encourager à la création des emplois de demain.