Pharma 2020: la vision
Quelle voie prendrez vous ?

Sommaire

Introduction 1

Un marché en croissance 2
L'émergence de nouvelles opportunités 3
Une pénurie de nouvelles molécules 5
Des barrières à l'innovation 8
Des signaux brouillés 9
Le coût de chaque malade 10
La déprime de Washington 12
L'évolution du modèle traditionnel d'administration des soins 14
Payer pour des services performants 17
Des médicaments adaptés aux différents marchés 18
Des habitudes saines et des remèdes miracles 20
Appliquer rigoureusement les règles 22
Au nom de quoi ? 25

La nécessité d'une nouvelle approche dynamique 29

Accès à la recherche fondamentale 30
La recherche pharmaceutique 31
Le développement pharmaceutique 34
Règlementation 37
La chaîne d'approvisionnement (« Supply chain ») 40
La vente et le marketing 42

Conclusion 44

Remerciements 46
Références 47

Introduction

La demande de médicaments efficaces est en forte croissance du fait du vieillissement de la population, de l'émergence de nouveaux besoins médicaux et du poids des maladies des pays en voie de développement qui ressemble de plus en plus à celui des pays développés. Les sept principaux pays émergents (pays de l'E7) – Brésil, Chine, Inde, Indonésie, Mexique, Russie et Turquie – deviennent également beaucoup plus prospères, avec des Produits Intérieurs Bruts (PIB) qui, selon les prévisions, tripleront dans les 13 prochaines années. En 2020, les pays de l'E7 pourraient ainsi représenter près d'un cinquième des ventes mondiales de médicaments.

Il sera pourtant difficile au secteur biopharmaceutique (« la Pharma ») de profiter de telles opportunités, sauf à modifier son mode de fonctionnement. Son problème essentiel réside dans le manque de productivité de ses laboratoires. Bien que plusieurs facteurs externes aient sans doute aggravé les difficultés rencontrées par l'industrie pharmaceutique, il est incontestable que celle-ci engage aujourd'hui beaucoup plus de dépenses de recherche et développement (R&D) qu'il y a 20 ans, pour produire beaucoup moins de nouvelles molécules. Cette pénurie de nouveaux médicaments en cours de développement sous-tend plusieurs des autres défis auxquels doit faire face la Pharma, notamment un accroissement de ses dépenses commerciales et de marketing, des performances financières dégradées et une réputation ternie.

Au début de la décennie, de nombreuses personnes pensaient que la science viendrait à la rescousse de l'industrie, et que la génétique moléculaire révèlerait de nombreuses cibles biologiques. Le génome humain s'est cependant révélé plus complexe que prévu. Ainsi, ce n'est plus tant la vitesse de progression du savoir scientifique qui guide les évolutions de la Pharma que les nécessités de la prise en charge des dépenses de santé.

La première partie de notre étude souligne un nombre de points qui auront une influence majeure dans les 13 prochaines années. La seconde partie couvre les changements qui, selon nous, aideront au mieux les entreprises pharmaceutiques à :

- opérer dans ce nouvel environnement ;
- réaliser le potentiel que le futur recèle ; et
- améliorer la valeur qu'elles créent pour les actionnaires comme pour la société.

Le marché mondial des médicaments est en pleine croissance, bien que la demande évolue vers de nouveaux domaines thérapeutiques, un retournement que le changement climatique pourrait accélérer.

Un marché en croissance

Les mutations démographiques, épidémiologiques et économiques entraînent des transformations du marché pharmaceutique. La population mondiale s'accroit et vieillit : de nouveaux besoins médicaux émergent et les maladies sévissant dans les pays en voie de développement ressemblent de plus en plus à celles qui affectent les habitants des pays développés. Ces changements génèreront d'immenses opportunités pour la Pharma.

Il est prévu que la population mondiale passe de 6,5 milliards en 2005 à 7,6 milliards en 2020. Par ailleurs, cette population vieillit rapidement : en 2020, environ 719,4 millions de personnes – 9,4 % de la population mondiale – auront 65 ans ou plus, en comparaison avec les 477,4 millions (7,3 % de la population) en 2005[1]. Les personnes âgées consomment évidemment plus de médicaments que les jeunes : parmi les plus de 75 ans, 4 personnes sur 5 consomment au moins un médicament de prescription, alors que 36 % en prennent au moins quatre[2]. Ainsi, le facteur « troisième âge » augmentera considérablement le besoin de médicaments.

Les avancées cliniques vont renforcer cette tendance. Les améliorations de ces dernières décennies ont déjà transformé des pathologies auparavant mortelles en des maladies chroniques, augmentant ainsi la demande de médicaments susceptibles de soigner de telles maladies. Le nombre de décès dus à des attaques cardiaques a diminué de plus de 50 % dans la plupart des pays industrialisés depuis les années 60[3], par exemple, alors que le taux moyen de survie à cinq ans pour les patients américains atteints d'un cancer a progressé de 53 % dans le milieu des années 80 à 66 % aujourd'hui[4].

La demande pour de nouveaux anti-infectieux est aussi en hausse, en lien avec le développement de certaines souches de maladies existantes résistantes aux médicaments. La CDC américaine (« US Center for Disease Control and Prevention ») estime que plus de 70 % des infections hospitalières américaines sont résistantes à au moins l'un des antibiotiques les plus communément employés pour les traiter[5]. Et la recherche médicale a mis à jour des problèmes qui n'étaient auparavant pas identifiées – y compris des facteurs de risque comme le syndrome métabolique, ainsi que des états comme le syndrome de la fatigue chronique - qui, selon des études récentes, seraient liés à des modifications génétiques dans les globules blancs[6].

Dans le même temps, de nouvelles maladies, incluant les mutations d'anciennes maladies, émergent. L'urbanisation croissante et la mobilité accrue ont contribué à l'introduction de nouvelles pathologies dont certaines se répandent extrêmement rapidement et se révèlent très difficiles à traiter. Quelques jours ont suffi à l'épidémie de pneumonie atypique, ou SRAS, pour se propager de l'Asie à l'Amérique du Nord et à l'Europe. De même, le virus H5N1 de la grippe aviaire s'est répandu de la Chine et de l'Asie du Sud-est au Moyen Orient. Le coût humain est pour l'instant très limité mais l'impact d'une pandémie de grippe aviaire se révèlerait catastrophique.

Le réchauffement climatique pourrait aussi avoir un effet majeur sur la santé à l'échelon planétaire.

En février 2007, le Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC) a annoncé que la température moyenne avait augmenté sur le globe d'environ 0,2°C par décennie entre 1990 et 2005. Selon les projections du GIEC, la température moyenne continuera à augmenter de 0,2°C par décennie dans les vingt prochaines années si la concentration de gaz à effet de serre reste au niveau de celle de 2000. Il est cependant très probable qu'elle augmentera encore davantage si la production par l'homme de ces gaz à effet de serre continue à progresser[7].

Il est actuellement impossible de prédire l'ensemble des conséquences d'un changement climatique mondial ou encore d'être absolument certain que ce changement est dû à l'homme et à la pollution qu'il génère. Mais de nombreux scientifiques pensent toutefois que le réchauffement climatique pourrait faire apparaître de nombreuses maladies telles que la malaria, le choléra, la diphtérie ou la dengue dans les régions les plus développées. Ainsi, des cas de malaria ont récemment été observés en Azerbaïdjan, en Corse, en Géorgie et en Turquie, alors que la maladie y avait été éradiquée depuis la Seconde guerre mondiale[8].

Les spécialistes prétendent que la plupart des maladies qui se transmettent par l'intermédiaire d'un vecteur extérieur sont peu susceptibles de devenir une menace significative en Amérique du Nord ou en Europe de l'Ouest, où le climat est plus doux et où de meilleures mesures préventives existent. Le plus grand danger pour ces régions réside dans une augmentation possible des maladies respiratoires telles que l'asthme et les bronchites, dans la mesure où l'on s'attend à ce que la plus forte concentration en gaz à effet de serre stimule la production de pollens d'origine herbacée, ainsi que d'autres allergènes habituels[9].

De nombreux autres problèmes médicaux peuvent cependant aussi émerger partout puisque même une faible augmentation de la température accélère la prolifération de nombreuses bactéries. Par exemple, le taux de reproduction de la salmonelle augmente de 1,2% par degré supplémentaire au-dessus de -10° C, tandis que les taux de reproduction du Campylobacter (l'une des causes les plus fréquentes de gastro-entérites) et du bacille E. coli augmentent respectivement de 2,2 % et 6 %. [10]

En résumé, tous ces changements créent de nouvelles opportunités pour la Pharma, dans différents domaines thérapeutiques. La demande pour des médicaments innovants, que ce soit pour les anciennes pathologies comme pour les nouvelles, apparaît donc en progression, et non en diminution.

L'émergence de nouvelles opportunités

Les marchés des pays en voie de développement se transforment encore plus radicalement que ceux des pays développés. Il fut un temps où les maladies infectieuses étaient les principales causes de mortalité. Cela est encore vrai en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-est. Partout ailleurs, les maladies chroniques sont désormais les principales causes de mortalité[11], cette tendance se renforcera avec le vieillissement de la population, la prise de poids et la diminution de l'activité physique.

Deux exemples illustrent parfaitement à quel point le profil épidémiologique

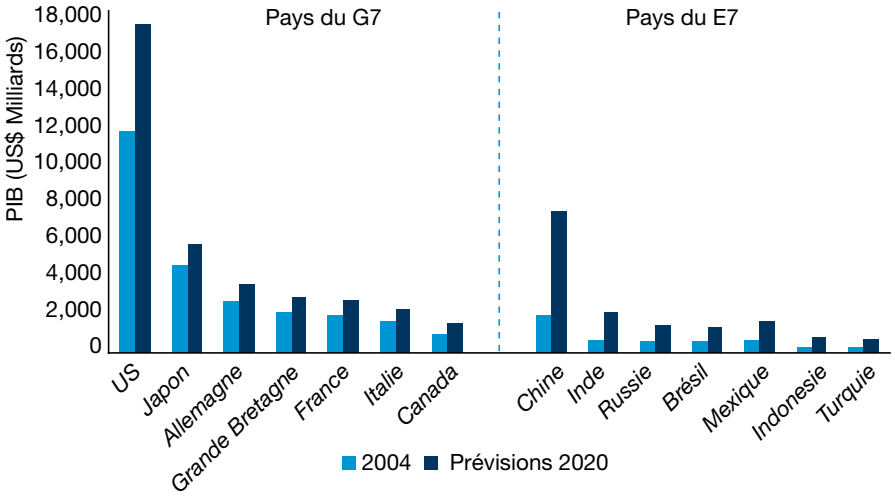
Les maladies des pays en voie de développement ressemblent de plus en plus à celles des pays développés tandis que l'augmentation de la richesse rend les marchés de ces pays plus attractifs.

La dépendance à l'insuline en Inde

Selon les prévisions, le nombre d'Indiens diabétiques atteindra 73,5 millions en 2025. Les coûts directs et indirects du traitement de ces patients sont actuellement d'environ 420 dollars US (USD) par personne et par an. Si ces coûts demeuraient inchangés, le coût total du diabète pour l'Inde serait d'environ 30 milliards d'USD en 2025. Cependant, du fait de la croissance économique du pays et de l'amélioration des standards de soin, il est probable que ces coûts de traitements vont augmenter.

Les États-Unis dépensent en moyenne 10 844 USD par an par patient diabétique. Si en Inde les dépenses par habitant étaient simplement portées à un dixième de ce montant, le coût total du traitement pour les diabétiques atteindrait alors 79,7 milliards d'USD en 2025. La prophylaxie visant à endiguer le développement du diabète prend de ce fait une valeur significative : en effet, prévenir le développement du diabète dans la population à hauteur de 10 % permettrait d'économiser 8 milliards d'USD par an.

Figure 1: D'ici 2020 les pays du G7 tripleront leurs PIB



Source: PricewaterhouseCoopers Macro Economic Consulting Group
Notes : les estimations 2004 proviennent de l'indice de développement de la Banque Mondiale. Les prévisions 2020 sont issues de notre propre modèle.

est en train de changer. En 2004, on estimait que 639 millions de personnes vivant dans les pays en voie de développement souffraient d'hypertension. D'ici 2025, ce nombre pourrait atteindre au moins 1 milliard d'individus – soit relativement deux fois plus que l'augmentation de cette population sur la même période[12]. Il en est de même en ce qui concerne le diabète. Dans les pays en voie de développement, on prévoit que le nombre de personnes affectées par le diabète va passer de 84 millions en 1995 à 228 millions en 2025, et que cette augmentation concernera en tout premier lieu l'Inde, le Moyen Orient et l'Asie du Sud-est (**Cf. l'encadré La dépendance à l'insuline en Inde**)[13]. La demande pour des médicaments qui soignent des maladies autrefois associées exclusivement aux pays développés s'étend donc aux pays en voie de développement à mesure que certains d'entre eux deviennent plus riches.

Les pays de l'E7 apparaissent particulièrement attractifs pour l'industrie pharmaceutique. Notre modèle économique suggère que le PIB réel des pays de l'E7 va tripler, passant de 5 100 milliards d'USD en 2004 à 15 700 milliards d'USD en 2020, alors que le PIB des pays du G7 n'augmentera dans cet intervalle que de 40 %, passant de 25 800 milliards d'USD à 36 100 milliards d'USD[14]. La richesse relative des pays de l'E7 par rapport à celle des pays du G7 passera donc durant cette période de 19,7 % à 43,4 % (**Cf. Schéma n°1**).

En 2004, les pays de l'E7 ont globalement dépensé 0,94% de leur PIB en médicaments de prescription (le pourcentage précis variant évidemment d'un Etat à un autre). Collectivement, ces pays ont représenté 8 % des 518 milliards d'USD du marché mondial[15]. Les pays du G7, par comparaison, ont dépensé 1,31 % de leur PIB en achats de médicaments, et ont représenté 79 % de ce marché. Dès lors, si ces 14 pays continuent à dépenser la même proportion de leur PIB en médicaments (et si leur PIB augmente conformément à nos prévisions), le marché de la Pharma représentera au moins 800 milliards d'USD en 2020, et les pays de l'E7 représenteront environ 14 % des ventes.

Cependant, cette estimation reste probablement trop conservatrice. En effet, plus les pays s'enrichissent, plus ils ont tendance à augmenter leurs dépenses de santé. De surcroît, la population des pays de l'E7 vieillit plus rapidement que celle des pays du G7 : d'ici 2020, 338 millions de personnes vivant dans les pays de l'E7 auront plus de 65 ans, à comparer avec 152,8 millions de personnes dans les pays du G7[16]. Les pays du G7 resteront cependant deux fois plus prospères que les pays de l'E7 et pourront par conséquent supporter plus facilement les coûts élevés de santé associés à une population vieillissante. Il est donc vraisemblable que comme les pays du G7 ceux de l'E7 consacreront une part plus importante de leur PIB aux médicaments qu'ils ne le font actuellement. Toutefois, le taux de croissance dans les pays du G7 sera certainement plus faible que dans les pays de l'E7 – et cette disparité pourrait éventuellement créer une différence importante.

Il est par exemple envisageable que les marchés pharmaceutiques des pays du G7 connaissent une croissance de 5 à 7 % par an durant les 13 prochaines années, alors que ceux des pays de l'E7 augmenteront de 10 à 15 % par an. Dans ce cas, en 2020, le marché mondial de l'industrie pharmaceutique pourrait atteindre 1 300 milliards d'USD, les pays de l'E7 représentant alors environ 19 % de ce marché. La Chine serait le deuxième ou le troisième plus grand marché dans le monde, et la Turquie et l'Inde pourraient bien figurer parmi les dix premiers marchés.

A la lecture de ces projections générales, une chose est claire : le poids financier des pays de la zone E7 progresse significativement. Les changements économiques, démographiques et sociaux des dix prochaines années vont rendre ces pays beaucoup plus attractifs pour l'industrie pharmaceutique, que ce soit pour fabriquer les produits, ou pour les vendre.

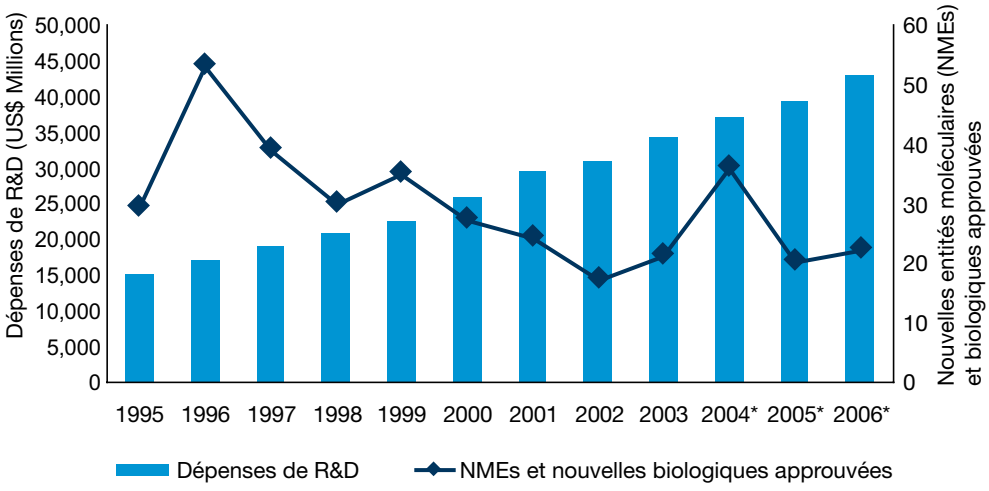
Une pénurie de nouvelles molécules

La Pharma ne possède toutefois pas une position suffisamment forte pour profiter de ces changements, sauf à modifier son mode de fonctionnement actuel. Son problème essentiel réside dans le manque d'innovation quant à la réalisation de nouveaux traitements efficaces destinés à répondre à des besoins médicaux encore non satisfaits dans le monde. Les médicaments ont permis à de nombreux individus de profiter d'une vie plus longue et meilleure. Mais dans la mesure où la population mondiale vieillit devient plus prospère, les attentes des populations croissent considérablement, et l'industrie a de plus en plus de difficultés à satisfaire ces attentes.

C'est ce que nous avions prévu en 1998 dans notre première publication : "Pharma 2005: An Industrial Revolution". Nous avions affirmé que les objectifs de sécurité, d'efficacité et de rapport coût/efficacité des nouveaux médicaments impliqueraient nécessairement un renforcement de la surveillance et que, à défaut d'"industrialisation" de sa R&D, le secteur pharmaceutique verrait son TSR ("Total Shareholder Return", ou taux de rentabilité d'une action) s'effondrer[17]. Nos prévisions ont été confirmées en 2002, avec la publication de notre ouvrage "Pharma 2010: The threshold of innovation". Cette étude Pharma 2010 affirmait que l'espoir d'améliorer sa rentabilité reposait, pour l'industrie, sur le développement d'associations de produits et de services précis destinés à cibler chacun des types spécifiques qu'une maladie peut prendre et que, pour proposer de tels traitements ciblés, l'industrie devrait davantage porter l'effort sur les maladies plutôt que sur les molécules et les composés chimiques[18].

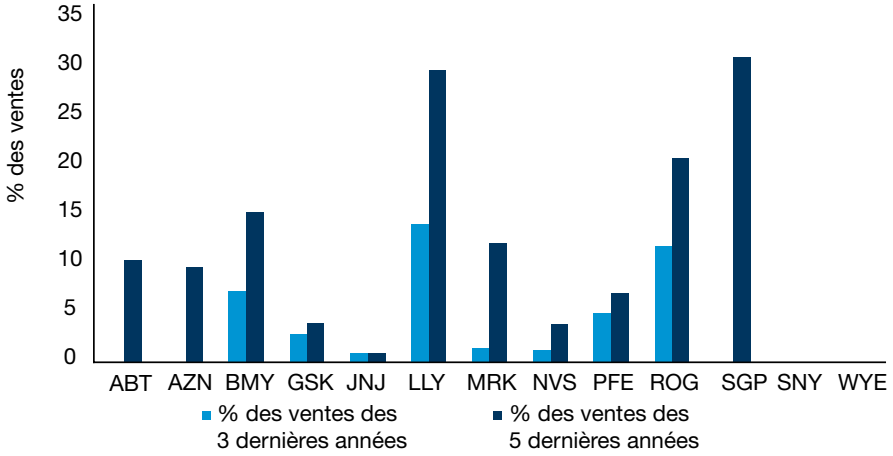
Le génome humain s'est pourtant avéré plus complexe et moins sujet à l'analyse mécaniste anticipée par les scientifiques lors de la publication en 2001 de l'ébauche de séquençage du génome humain. C'est pourquoi la Pharma s'efforce encore à mettre en application les connaissances issues des sciences moléculaires, telles que la génomique, la protéomique ou la métabonomique afin d'améliorer ses performances.

Shéma N° 2: Les dépenses de R&D se sont accrues considérablement mais le nombre de nouvelles entités moléculaires et biologiques approuvées par la FDA diminue



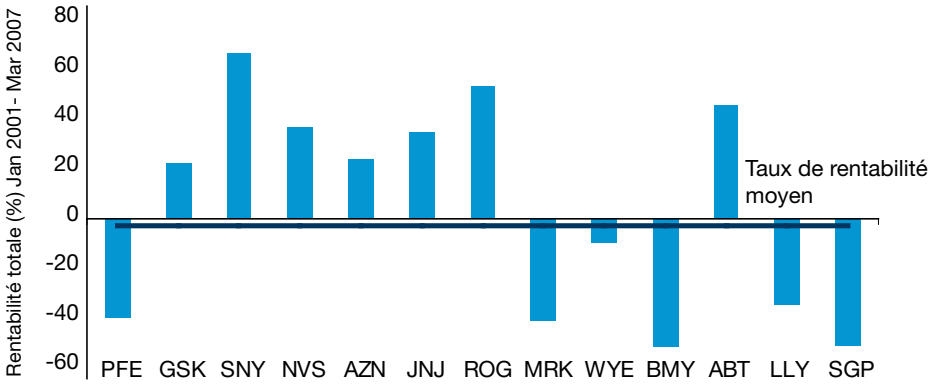
Sources : données FDA/CDER, données PhRMA, analyse PricewaterhouseCoopers
Note : N'étant pas disponibles pour l'ensemble de la période de 11 ans, les données des dépenses de R&D des sociétés ne participant pas au groupement PhRMA ne sont pas incluses.

Shéma 3 : Seuls cinq des plus grands groupes pharmaceutiques génèrent plus de 10 % de leurs revenus avec des produits lancés dans les cinq dernières années



Sources : IMS Health et Analyse PricewaterhouseCoopers

Shéma 4 : Les grands groupes pharmaceutiques présentent un TSR ("Total Shareholder Return", ou taux de rentabilité d'une action) moyen de -2,4% par an entre janvier 2001 et mars 2007



Sources : Yahoo!Finance, analyse PricewaterhouseCoopers.
Note : Les taux de rentabilité ont été calculés sur la période du 2 janvier 2001 au 30 mars 2007, à l'exception du groupe Sanofi (devenu sanofi-aventis) pour qui le taux de rentabilité a été calculé à partir du 7 février 2002. La rentabilité moyenne pondérée est fondée sur la capitalisation boursière de 2001.

En 2006, les dépenses de R&D biopharmaceutiques ont atteint en Amérique du Nord le montant record de 55,2 milliards d'USD (les États-Unis représentant les trois-quarts de ce montant). Les sociétés qui participent au groupement PhRMA (« Pharmaceutical Research and Manufacturers of America ») ont ainsi dépensé environ 43 milliards d'USD tandis que les sociétés ne participant pas à ce groupement ont dépensé 12,2 milliards d'USD[19]. Mais la Food and Drug Administration (la « FDA », l'autorité de réglementation des produits pharmaceutiques aux États-Unis) n'a approuvé que 22 nouvelles entités moléculaires (ou « NMEs », New Molecular Entities) et biologiques, très loin des 53 approuvées en 1996 lorsque les dépenses de R&D étaient inférieurs à la moitié de ce qu'elles sont aujourd'hui (**cf. Schéma n°2**).[20]

Même en tenant compte de l'inflation, l'industrie dépense actuellement deux fois plus en R&D qu'elle ne le faisait il y a dix ans, et malgré cela ne produit que 2/5e des médicaments nouveaux qu'elle produisait alors[21].

De plus, seuls neuf des nouveaux traitements lancés aux États-Unis en 2006 proviennent des laboratoires des 13 sociétés qui composent l'univers des « Big Pharma »[22], une tendance qui a très peu changé dans les dernières années. Notre analyse montre que, en 2006, seulement deux des Big Pharma ont réalisé plus de 10 % de leur chiffre d'affaires grâce à des produits « majeurs » lancés depuis moins de trois ans[23]. Pire encore, ces 38 produits n'ont généré que 10 milliards d'USD de ventes, à comparer aux 316 milliards d'USD de chiffre d'affaires réalisés par les Big Pharma avec la totalité de leur portefeuille de médicaments.

La situation est à peine meilleure sur une période de cinq ans. En 2006, seuls cinq Big Pharma ont réalisé plus de 10 % de leurs ventes avec des produits majeurs lancés après 2001, et ces 65 produits n'ont généré que 30,4 milliards d'USD de ventes (**cf. Schéma n° 3**). Par conséquent, plus de 90 % des revenus totaux des Big Pharma proviennent de médicaments qui ont été mis sur le marché depuis plus de cinq ans. Et pourtant de nombreux brevets relatifs à ces médicaments doivent expirer à court ou moyen terme, exposant ainsi un montant de ventes estimées à 157 milliards d'USD au risque de générification[24] (évaluation 2005).

Les revenus générés par les leaders de l'industrie sont également liés à des coûts très importants. Entre 1995 et 2005, les dépenses de R&D des laboratoires ont augmenté de 15 % à 17,1 % du chiffre d'affaires, alors que les frais commerciaux et généraux sont passés de 28,7 % à 33,1 %. Les dépenses commerciales et de marketing représentent de loin le principal poste de dépenses pour les laboratoires[25].

L'augmentation des dépenses commerciales et de marketing peut être considérée comme un autre signe de la pénurie de nouveaux médicaments innovants mis sur le marché puisque, logiquement, les médicaments pour lesquels une forte demande réelle existe ne devraient pas nécessiter un effort promotionnel important. Ces dépenses ont en plus généré de lourdes critiques. Selon un sondage conduit auprès des acteurs de l'industrie par PricewaterhouseCoopers Health Research Institute, 94% des personnes interrogées ont affirmé que les sociétés pharmaceutiques dépensaient trop d'argent en publicité[26].

Six États américains ont aujourd'hui promulgué une « loi anti-cadeaux » qui rend obligatoire pour les entreprises pharmaceutiques la communication publique des cadeaux publicitaires et biens remis à titre gratuit chaque année aux médecins, hôpitaux et pharmaciens. Quinze autres États préparent une loi similaire[27]. Par ailleurs, plusieurs organismes de commerce européens, notamment le comité chargé du contrôle de la promotion des médicaments de prescription de l'ABPI britannique (Association of the British Pharmaceutical Industry) ont aussi lancé de nouveaux codes de conduite imposant des règles plus strictes pour la promotion des médicaments[28]. A la fin de l'année 2003, les régions autonomes espagnoles ont pour leur part introduit des limitations sur le nombre de visites promotionnelles que les visiteurs médicaux peuvent effectuer[29].

Pour résumer, le manque de productivité des dépenses de R&D est à la source de nombreuses autres difficultés que la Pharma connaît aujourd'hui, et dont les résultats financiers en demie teinte obtenus ces dernières années sont une des conséquences. Entre 1985 et 2000, la valeur boursière de l'industrie pharmaceutique a été multipliée par 85, dépassant nettement le reste du marché[30]. Mais dans les 6 dernières années et jusqu'au 30 mars 2007, l'Index FTSE Global Pharmaceuticals n'a augmenté que de 1,3 % alors que Dow Jones World Index a progressé de 34,9 %. Quant aux TSR des Big Pharma, ils ont connu en moyenne une baisse globale de -2,4 % par an entre janvier 2001 et mars 2007 (**cf. Schéma n°4**).

En bref :
La Pharma doit améliorer la productivité de sa R&D si elle veut apporter une réponse aux demandes médicales actuellement insatisfaites dans le monde et profiter des nouvelles opportunités qui vont émerger.

En bref :
Le cadre juridique dans lequel la Pharma opère doit être transformé afin de promouvoir l'innovation et décourager l'imitation.

Des barrières à l'innovation

Les processus R&D de la Pharma sont devenus tellement complexes – pour ne pas dire pesants – qu'il n'est pas surprenant que leur productivité se soit effondrée. De surcroît, plusieurs facteurs politiques, juridiques et financiers ont également contribué à ce manque de productivité. La plupart des laboratoires pharmaceutiques utilisent des méthodes d'évaluation interne pour déterminer le potentiel clinique et commercial des nouvelles molécules en développement et pour sélectionner celles dont ils veulent poursuivre les essais cliniques. En d'autres termes, comme toute organisation qui a des comptes à rendre à ses actionnaires, ils « vont là où est l'argent ».

Pourtant, lorsqu'ils commencent à développer un nouveau médicament, ils ne savent pas encore si ce dernier obtiendra le remboursement des autorités lors de sa mise sur le marché, à moins qu'il ne vise à soigner une maladie pour laquelle il n'existe pas de traitement ou qu'il apparaisse probable qu'il se révèlera plus efficace que toutes les thérapies déjà présentes sur le marché. Par ailleurs, dans la plupart des pays, ils ne sont pas autorisés à solliciter les conseils des autorités publiques compétentes.

De nombreuses sociétés tentent donc de minimiser les risques en "jouant la prudence". Le Center for Medecines Research International constate que, en 2004, plus de 20% des dépenses de R&D effectuées par les 10 plus grands laboratoires étaient destinées à l'obtention d'extensions d'indications pour des médicaments existants plutôt qu'au développement de nouveaux projets. Pour les laboratoires de taille plus modeste, ce taux pouvait dépasser 40 % .

Les règles internationales relatives à la propriété intellectuelle ont ajouté à ce conservatisme. Aujourd'hui, tous les brevets ont une durée de protection de 20 ans, quelles que soient les qualités de la propriété intellectuelle qu'ils protègent. L'industrie pharmaceutique profiterait d'une meilleure incitation directe à l'innovation si les traitements de prévention et les produits innovants visant à couvrir des besoins médicaux insatisfaits bénéficiaient d'une protection plus longue alors que les produits peu innovants – les « me-too » – et les nouvelles formulations obtenaient, pour leur part, des brevets plus courts[32].

L'identification des thérapies qui méritent de bénéficier de brevets plus longs peut cependant être parfois difficile. Si, par exemple, 20 nouveaux traitements contre le cancer étaient mis sur le marché à quelques mois d'intervalle, il serait sans doute difficile de déterminer celui qui mérite le plus de bénéficier d'une plus longue protection – sans compter qu'il faudrait savoir qui a la légitimité pour en juger. Mais, au regard du cycle de vie habituel des médicaments, nous estimons qu'une augmentation de la protection des brevets de cinq ans permettrait d'augmenter la trésorerie nette générée par un médicament réellement innovant durant toute sa période de commercialisation de 50 % à 100 %, en fonction de sa vulnérabilité à la générification[33].

En retour, cela permettrait d'étayer les arguments des autorités publiques, qui tentent de faire baisser le prix de vente de ces produits et de les rendre ainsi accessibles à de plus

nombreux patients, dans la mesure où l'industrie disposerait alors d'une période plus longue pour amortir toutes les sommes investies dans leur développement et leur commercialisation. En réalité, il serait même justifié d'étendre la durée de vie du brevet à 50 ans ou plus pour des vaccins extrêmement innovants comme le Gardasil, dans la mesure où ils seraient alors commercialisés à des prix suffisamment bas pour les rendre accessibles partout et par tous.

Des signaux brouillés

Le cadre politique et juridique dans lequel la Pharma opère l'a donc dissuadée de prendre certains risques nécessaires à l'élaboration de nouveaux traitements réellement innovants. Mais les rapports de la Pharma avec les marchés financiers ont encore davantage brouillé les cartes. Les résultats préliminaires des recherches que nous avons récemment conduites démontrent qu'il existe des variations significatives dans la valeur que les meilleurs analystes financiers de la place accordent aux portefeuilles de produits en cours de développement et que la plupart de ces analystes se focalisent principalement sur les molécules en Phase III d'essai clinique. Deux changements majeurs dans la dernière décennie permettent d'expliquer pourquoi.

Au milieu des années 90, les plus grands laboratoires pharmaceutiques ont annoncé des plans pour lancer deux ou trois nouvelles molécules par an. La plupart de ces sociétés ont par la suite admis que ces prévisions étaient totalement inatteignables. De ce fait, en modifiant constamment les objectifs qu'elles s'étaient elles-mêmes fixés, elles ont échoué à donner à la communauté financière

Tableau 1 : Les plus grands laboratoires pharmaceutiques vont perdre entre 14 % et 41 % de leur chiffre d'affaires en raison de l'expiration de leurs brevets

Données en millions ($m) ou en milliards ($ bn) d'USD

Laboratoire	2010		2011		**2012**		Pourcentage du chiffre d'affaires (%)
AstraZeneca	Arimidex	($2.2bn)*	Seroquel	($4.7bn)	Symbicort	($3.7bn)	38**
BMS			US Plavix Avapro	($4.8bn) ($1.3bn)	Abilify	($2.1bn)	30
GSK	Advair	($3.8bn)			Avandia	($2.5bn)	23
Eli Lilly			Zyprexa	($4.8bn)			22
Merck	Cozaar/ Hyzaar	($3.2bn)			Singulair	($4.5bn)	22
Novartis	Femara	($1.1bn)			Diovan	($6.0bn)	14
Pfizer	Aricept	($800m)	Lipitor Xalatan	($12.1bn) ($1.6bn)	Viagra Detrol Geodon	($1.7bn) ($860m) ($1.1bn)	41
Sanofi-Aventis	Taxotere	($2bn)	US Plavix Avapro	($3.8bn) ($2.1bn)	Lovenox	($3.1bn)	34

Source : AXA Framlington
Notes : *Estimation des ventes 12 mois avant l'obtention du brevet.
** Part du produit ayant perdu la protection de son brevet dans les ventes totales du laboratoire sur les cinq prochaines années.

En bref :
Le modèle d'investissement utilisé par les marchés financiers ne fonctionne pas efficacement avec une industrie qui travaille sur des cycles de 10 ans ou plus, et il ne fonctionnera pas mieux dans le futur si la Pharma ne fait pas en sorte de redéfinir les attentes du marché.

une idée claire de ce qu'elle pouvait attendre d'elles. De plus, le taux d'abandon du développement de molécules en Phase II d'essai clinique s'est détérioré d'une manière significative durant la même période[34]. Les variations de valeur que les analystes donnent aux portefeuilles de produits en développement sont de ce fait parfaitement compréhensibles au regard des signaux contradictoires lancés par la Pharma, de même que leur réticence à valoriser des molécules dont le devenir reste encore extrêmement incertain.

De plus, en faisant parvenir des message brouillés aux marchés financiers, la Pharma s'est elle-même compliquée la vie. Il est en effet plus difficile de déterminer le meilleur moyen de valoriser un laboratoire lorsque les analystes valorisent différemment son portefeuille de médicaments en développement. Et il apparaît plus tentant de maximiser le nombre de molécules en Phase III de développement, alors même qu'il serait préférable et moins coûteux d'en exclure certaines à un stade de développement moins avancé.

Il s'y ajoute bien sûr d'autres problèmes. Ainsi, les analystes recherchent également des sources de profits durables. Les revenus de la plupart des laboratoires pharmaceutiques deviennent pourtant plus cycliques alors que la période de protection des brevets de leurs blockbusters (médicaments dont les ventes dépassent le milliard d'USD) arrive à expiration et qu'ils se battent pour développer de nouveaux médicaments susceptibles de compenser ces pertes de revenus. Une étude conduite par la société de conseil en investissement AXA Framlington démontre l'ampleur du défi (**cf. Tableau n° 1**).

De nombreux laboratoires sont donc placés face à un sérieux dilemme. Cela fait 20 ans qu'ils se "vendent" en tenant un discours basé sur leur capacité à développer des blockbusters, mais ils doivent maintenant changer de discours sans décevoir la confiance des marchés financiers. Ils doivent par ailleurs prouver leur capacité à générer des profits à court terme (du fait notamment de la publication de résultats trimestriels) qui se retrouvent en contradiction avec leurs visions à long terme, le tout dans une période où la course au financement devient plus concurrentielle, du fait d'un regain d'intérêt pour le secteur des biotechnologies.

Aux États-Unis, où le secteur est relativement mature, les cycles d'investissement dans les biotech et dans la Pharma sont relativement proches. Mais partout ailleurs, il existe encore une séparation marquée entre les deux. Par conséquent, si comme le prédisent certains investisseurs, l'attrait pour les biotech grandit dans les prochaines années, la Pharma pourrait se retrouver en partie délaissée.

Le coût de chaque malade

Les caractéristiques qui permettent de prévoir une croissance continue du marché de la Pharma dans le futur sont aussi celles qui mettent en exergue les limites actuelles du système de financement des frais de santé : en l'occurrence, le fait que l'essentiel des dépenses pharmaceutiques dans le monde est consacré au traitement des maladies plutôt qu'à leur prévention. C'est en

partie dû à la complexité de certaines maladies, qui limite la compréhension scientifique de leur pathologie, et rend extrêmement difficile le développement de remèdes ou de prophylaxies pour ces maladies. De surcroît, les risques associés à la prévention de la maladie chez des sujets en bonne santé demeurent bien différents de ceux liés aux traitements des personnes déjà malades.

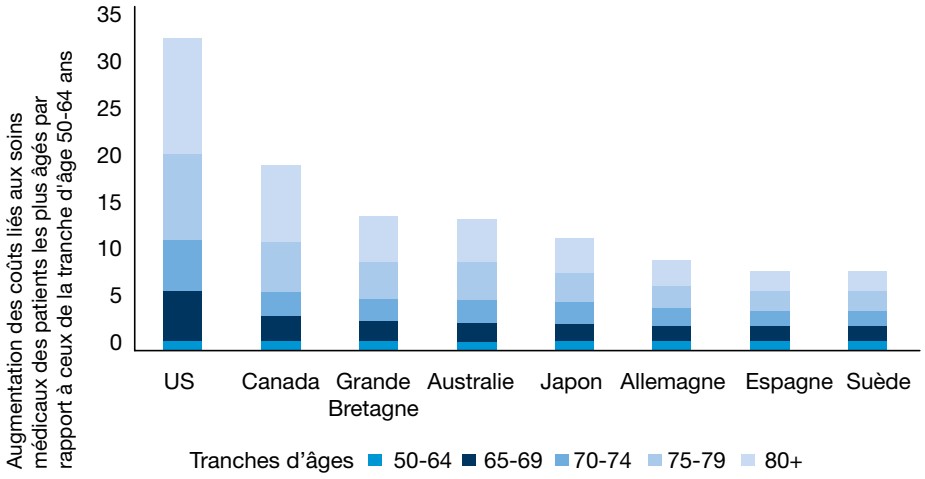
La plupart des pays investissent bien moins dans la santé publique, et notamment la prévention, qu'ils ne le font pour d'autres formes de soins. La moyenne de l'OCDE est de 2,9 % de la totalité des dépenses de santé[35]. En réalité, les priorités de dépense publique semblent être inversées. Un exemple précis démontre la pleine mesure de ce travers : Gardasil, le vaccin révolutionnaire de Merck pour prévenir du cancer du col de l'utérus, n'est vendu que pour 360 USD aux États-Unis, à comparer avec un prix de vente moyen grossiste annuel de 19 289 USD pour le Betaseron, 22 875 USD pour le Rebif et 28 400 USD pour le Tysabri, des traitements qui modifient les symptômes de la sclérose en plaques mais qui ne peuvent ni la guérir ni la prévenir[36].

Avec l'augmentation et le vieillissement de la population mondiale ainsi que la demande croissante pour une meilleure gestion des dépenses de santé, le maintien d'un système de santé qui met davantage l'accent sur le traitement plutôt que sur la prévention devient de plus en plus intenable. Partout, et malgré de grandes disparités entre pays, les personnes âgées consomment davantage en soins médicaux que les jeunes. En Espagne et en Suède, le niveau moyen de dépenses pour les patients de plus de 80 ans est, par exemple, deux fois plus élevé que celui des patients âgés de 50 à 64 ans. Par comparaison, aux États-Unis, ce niveau est 11,5 fois plus élevé (cf. Schéma n° 5). Nous estimons qu'en 2020, les pays de l'OCDE, à l'exclusion des Etats-Unis, consacreront 16 % de leur PIB aux dépenses de santé alors que les Etats-Unis y consacreront 21 %. Tous ensemble, ces pays consacreront 10 000 milliards d'USD à leurs dépenses de santé (**cf. Schéma n°6**)[37].

Ainsi, les autorités publiques devront partout inverser leur approche. Ils devront consacrer une plus large proportion de leurs dépenses de santé à des mesures préventives et récompenser le développement de vaccins et de remèdes davantage qu'ils ne le font pour la médecine palliative. Aucun pays ne sera capable de financer les besoins de santé de ses habitants en 2020 sans un tel changement de stratégie.

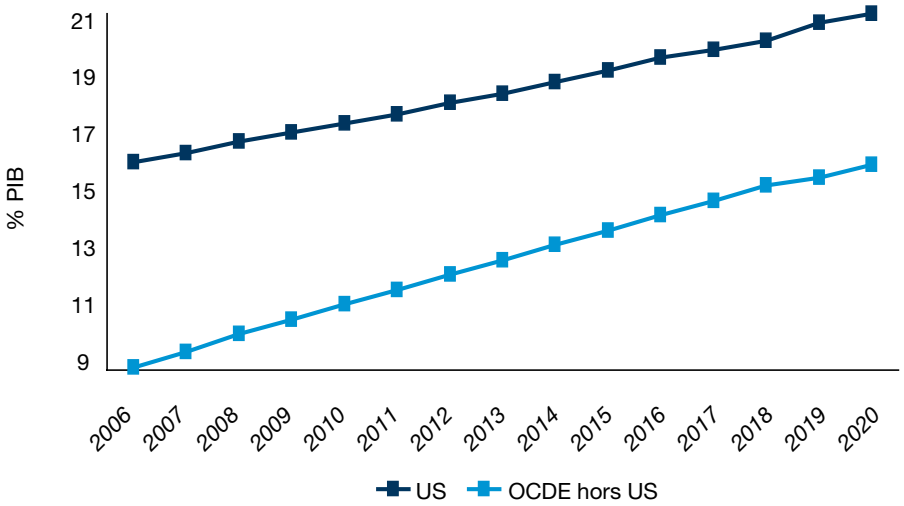
Le vieillissement de la population, les modifications des régimes alimentaires et la sédentarisation croissante des modes de vie augmenteront encore le poids des maladies chroniques. L'Organisation mondiale de la santé (« l'OMS ») estime que 60 % de tous les décès survenus en 2005 peuvent être attribués à des états chroniques et que le nombre de décès dus à des maladies chroniques augmentera encore de 17 % dans les 10 prochaines années[38].

Schéma 5 : Les personnes âgées consomment davantage de soins médicaux que les jeunes



Source :Laurence Kotlikoff & Christian Hagist, "Who's Going Broke?" National Bureau of Economic Research, Working Paper n° 11833, December 2005
Note : Ratio de dépense moyenne par individu par classe d'âge et par pays rapporté à un individu de la classe d'âge 50-64 ans dans le même pays.

Schéma 6 : Les dépenses de santé exprimées en pourcentage du PIB augmentent rapidement dans les pays de l'OCDE



Source: PricewaterhouseCoopers Health Research Institute

En bref :
La Pharma devra participer au débat sur le financement des soins médicaux et démontrer la valeur de ses produits. A défaut, elle risque de subir une forte pression pour baisser les prix de nombreux médicaments de masse.

Ce taux est le plus élevé dans les pays en voie de développement, chez lesquels 80 % des décès sont liés à une maladie chronique et dans lesquels la maladie débute souvent plus précocement que dans les pays développés. Aux Etats-Unis par exemple, seuls 12 % des décès liés à une maladie cardiovasculaire concernent des personnes en âge de travailler par rapport à 28 % au Brésil, 35 % en Inde et 41 % en Afrique du Sud[39].

Les pays développés paient, eux aussi, très cher. Une récente étude démontre que le coût des maladies cardiovasculaires dans la seule Union européenne s'élève à 169 milliards d'euros (226,1 milliards d'USD) par an[40]. Et bien que de nombreux pays aient réussi à retarder l'âge d'apparition des maladies chroniques, l'augmentation de la durée de vie aura forcément pour conséquence un allongement de la durée du travail. La plupart de ces changements – tels que l'augmentation de l'âge de la retraite en Belgique et au Royaume Uni – prendra effet après 2020. Quoi qu'il en soit, il apparaît désormais clairement que dans les pays développés, une part de plus en plus importante de la population sera encore active au moment où elle sera touchée par une maladie chronique.

Ces tendances entraînent différentes conséquences pour la Pharma. Puisque les soins médicaux deviennent une priorité politique, l'industrie devra participer au débat sur leur financement et sur le rôle qu'elle pourra jouer pour en contrôler le coût. La valeur sociale et économique des médicaments efficaces pour traiter les maladies chroniques augmentera avec l'extension de la durée du travail dans le monde – et de tels médicaments existent déjà en nombre, comme le démontre la baisse de l'évolution relative du nombre de malades et de la mortalité dans les pays développés. Mais les moyens de financement seront cependant insuffisants pour couvrir les besoins futurs de soins médicaux dans le monde, à moins que la Pharma ne puisse réduire ses coûts et ses marges sur ces produits.

La déprime de Washington

L'ampleur du problème de financement des soins est particulièrement apparente aux États-Unis, le marché de la Pharma le plus important et le plus profitable du monde. Comme l'indiquait un article récemment publié dans le New York Times : « Quel est le problème le plus important auquel l'économie américaine doit faire face ? La crise croissante du système de santé constitue sans doute une bonne réponse »[41]. L'impact sur l'industrie automobile a déjà fait l'objet de nombreuses études. En 2006, General Motors et Ford ont respectivement dépensé environ 5,9 et 2,9 milliards d'USD pour les systèmes de soins, une facture qui ajoute plus de 1 380 USD au coût de production de chaque voiture[42].

En réalité, les coûts administratifs représentent 20 à 30 % des dépenses de santé aux États-Unis[43]. Les frais hospitaliers en constituent près de 33 % alors le coût des médicaments de prescription n'en représente qu'à peine 10,1 %[44]. Pourtant, les gouvernements pointent souvent du doigt le prix des médicaments parce que ceux-ci représentent une cible facile et que de nombreuses personnes pensent que la facture médicamenteuse

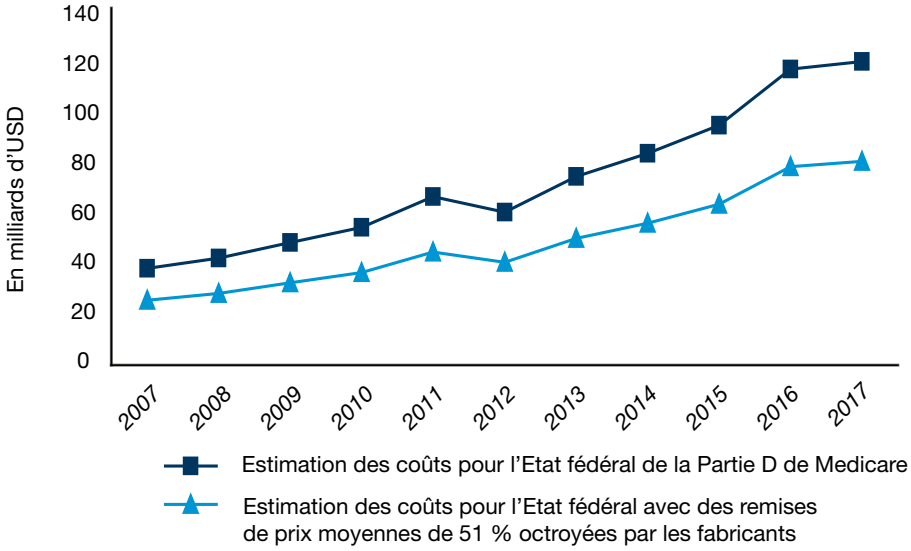
est plus élevée qu'elle n'est en réalité. Selon une étude conduite par PricewaterhouseCoopers Health Research Institute, 97 % des personnes considèrent que le coût des médicaments de prescription représente au moins 15 % du total des frais de santé aux États-Unis, et 63 % des personnes estiment que cette part représente entre 40 et 79 %[45].

De plus, avec l'ascension des Démocrates au Capitole, la Pharma pourrait se trouver plus exposée. Deux mesures méritent en particulier d'être discutées plus en détail : la proposition d'introduire un système d'assurance maladie national et le projet de loi permettant de conférer au gouvernement fédéral le pouvoir de négocier le prix des médicaments pour la Partie D de Medicare, le programme de remboursement des médicaments pour les personnes âgées.

Environ 16 % des 300 millions de personnes vivant aux Etats-Unis aujourd'hui n'ont pas de couverture médicale, et les Démocrates souhaitent corriger cette situation par l'introduction d'un système de couverture universelle. Une telle mesure serait pourtant très onéreuse. En 2005, aux Etats-Unis près de 2 000 milliards d'USD ont été consacrés aux soins, dont 50 à 60 milliards d'USD sont allés aux soins médicaux prodigués aux plus pauvres. Il est très difficile d'estimer le coût additionnel nécessaire pour couvrir l'ensemble de la population qui ne souscrit pas à un système d'assurance maladie, mais selon une étude, ce coût pourrait se situer entre 125 et 150 milliards d'USD par an[46].

Selon certaines recherches effectuées sur les services publics, le coût lié à la restriction de l'accès aux soins médicaux pour les personnes ne bénéficiant pas d'une assurance maladie, mesuré en termes de raccourcissement de la durée de vie et de moindre apport à la société, équivaudrait au moins à 130 milliards d'USD par an. De ce fait, l'introduction au niveau national d'un programme couverture universelle pour les personnes qui n'ont pas d'assurance maladie serait, à terme, neutre en terme de coût[47]. Toutefois, même si cette affirmation était confirmée, il faudrait un investissement initial de nombreux milliards de dollars pour généraliser la protection sociale et le gouvernement pourrait avoir des difficultés pour financer une telle somme. L'introduction d'un système national de santé aux Etats Unis permettrait donc d'augmenter le nombre de personnes ayant accès aux médicaments modernes, mais cela pourrait aussi entraîner une utilisation plus répandue des protocoles de soin, des médicaments génériques et de ceux vendus sans ordonnance, rendant la situation plus difficile pour les laboratoires pharmaceutiques effectuant de la recherche.

Schéma 7 : Si le gouvernement américain négociait directement le prix des médicaments de la Partie D de Medicare, les revenus de la Pharma pourraient chuter aux États-Unis



Source : PricewaterhouseCoopers

Les changements proposés par les Démocrates à la Partie D du programme Medicare pourraient avoir un impact financier encore plus important sur l'industrie si jamais ils étaient mis en œuvre. En janvier 2007, la Chambre des Représentants a approuvé un projet de loi impliquant directement le gouvernement dans la négociation des prix des médicaments remboursés au sein du programme Medicare, plutôt que de laisser les gestionnaires de chaque programme passer des accords directs avec les laboratoires pharmaceutiques comme c'est aujourd'hui le cas[48]. Le Président Bush a dit qu'il opposerait un veto à cette loi si elle devait être votée par le Sénat[49]. Même si la loi venait à être promulguée, elle ne contient pas de dispositions permettant d'amender un programme gouvernemental géré par des tiers. Les Démocrates affirment toutefois que la négociation centralisée du prix des médicaments pourrait permettre de réaliser des économies substantielles. Mais de combien parle-t-on?

Le coût fédéral net de la Partie D de Medicare est actuellement estimé à 794 milliards d'USD pour la période 2007-2017[50]. Le Ministère de la Santé américain (Department of Health and Human Services) estime que le niveau moyen des remises de prix obtenu des laboratoires en 2006 était de 27 %[51]. Mais une étude menée par la Commission parlementaire des finances (« Congressional Budget Office ») montre que la moyenne des remises pour les six programmes fédéraux qui négocient directement les prix avec les fabricants de médicaments est comprise entre 51 % et 59 %[52]. Si le gouvernement réussissait à pérenniser des niveaux de remises similaires sur la Partie D de Medicare, ses dépenses nettes au titre des médicaments remboursés au sein du programme pourraient alors passer d'ici 2017 de 794 milliards d'USD à 532,9 milliards d'USD,

En bref :
La Pharma ne peut pas compter sur le marché américain pour se tirer d'affaire. Elle ne peut pas non plus espérer garder toujours la possibilité de vendre ses produits beaucoup plus chers sur certains marchés que sur d'autres.

soit une économie totale de 261,1 milliards d'USD (**Cf. Schéma n°7, en p.13**).

En pratique, il n'est pas certain que le gouvernement américain puisse introduire un contrôle des prix aussi drastique. Le programme géré par le Ministère des Anciens Combattants (Department of Veteran Affairs) est soumis à de forte critiques, selon lesquelles ce programme offre un choix relativement restreint de traitements pour de nombreuses classes thérapeutiques et que les patients et les médecins habitués à bénéficier d'un choix plus étendu au travers des systèmes d'assurance privés seraient susceptibles de refuser de telles restrictions[53]. Quoi qu'il en soit, le sens du vent est clair et, si les Démocrates parviennent à leurs fins, la Pharma sera soumise à une intense pression pour diminuer ses prix.

De plus, si des contrôles des prix sont mis en place, leur impact ne sera pas limité à la Partie D de Medicare. En janvier 2010, le gouvernement américain prendra à sa charge 37 % de toutes les dépenses de médicaments prescrits dans le cadre des programmes Medicare et Medicaid. Les employeurs contribueront à ces dépenses à hauteur de 39 % dans le cadre des programmes d'assurance privée[54]. Au regard des conséquences que l'augmentation des frais de santé a déjà eues sur la compétitivité industrielle américaine, il apparaît raisonnable de penser que l'adoption d'un contrôle des prix par le gouvernement affectera également bientôt le secteur privé.

La Pharma ne peut donc plus continuer à compter sur le marché américain pour sortir des difficultés actuelles. En réalité, il lui sera sans doute impossible à terme de maintenir des politiques de prix différenciés selon les marchés. Par exemple, internet a déjà permis de diminuer sensiblement les différences de prix d'un pays à l'autre pour les produits électroniques de grande consommation, et la Commission européenne a récemment menacé de condamner Apple à payer une amende pour avoir pratiqué des prix plus élevés dans certains pays européens que dans d'autres pour le téléchargement de musique[55]. Bien sûr, acheter des médicaments sur internet est aujourd'hui nettement plus risqué, à moins que le fournisseur ne soit une société dotée d'une solide réputation. Mais en 2020, le problème de la contrefaçon devrait être largement résolu, grâce au développement de systèmes tels que le marquage électronique ou l'étiquetage ADN. Par ailleurs, de plus en plus de gouvernements effectuent dorénavant un benchmark des prix des médicaments qu'ils remboursent par rapport aux prix pratiqués dans d'autres pays. Le moment pourrait donc venir où de nombreux médicaments bénéficieront d'un prix régional ou même mondial.

L'évolution du modèle traditionnel d'administration des soins

Les changements dans la manière dont les soins sont prodigués joueront probablement un rôle très important dans la modélisation de l'industrie du futur. Le périmètre de compétence de la médecine primaire devient de plus en plus étendu puisque les médecins généralistes réalisent plus d'opérations chirurgicales légères et que les organismes de prise en charge ont

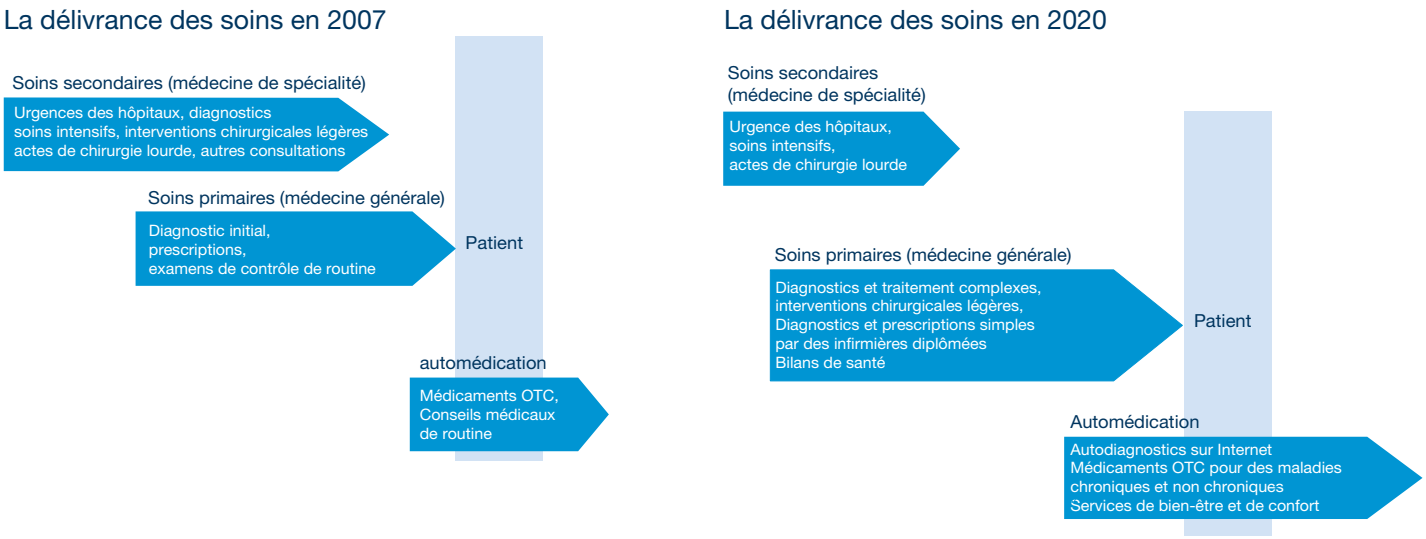
de plus en plus d'autorité sur les protocoles de soins qu'ils doivent suivre, y compris les médicaments qu'ils peuvent prescrire. Inversement, le domaine d'intervention des spécialistes (médecine secondaire) se réduit dès lors que les avancées cliniques ont permis de transformer en maladies chroniques certaines pathologies autrefois incurables. Des sociétés comme Clinovia au Royaume-Uni et Gentiva aux Etats-Unis délivrent des actes de spécialistes à domicile; et les hôpitaux mettent désormais l'accent sur les spécialités médicales qui ne peuvent pas être prodiguées ailleurs qu'à l'hôpital.

Le secteur de l'automédication est aussi en progression puisque de plus en plus de produits auparavant délivrés sur prescription sont maintenant délivrés sans ordonnance (médicaments OTC). La plupart des médicaments qui acquièrent le statut d'OTC sont utilisés pour des états non chroniques, relativement faciles à auto-diagnostiquer. Ce sont des médicaments pour lesquels une erreur d'utilisation, ou un abus, serait sans grande conséquence pour la santé du patient. Toutefois, en mai 2004, le MHRA britannique (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) a rompu avec ces habitudes en reclassifiant le Simvastatin 10 mg en tant que médicament OTC[56].

L'Administration australienne (Australia's Therapeutic Goods Administration) a approuvé dans le même temps l'usage OTC du médicament Xenical (orlistat) contre l'obésité en octobre 2003[57]. La FDA en a fait de même en février 2007[58]. Boots, la chaîne de pharmacie britannique, a commencé à diffuser de manière expérimentale le Viagra en OTC en février 2007 également[59]. Dans ces conditions, les définitions des soins primaires (essentiellement prodigués par les médecins généralistes) et des soins secondaires (spécialités médicales) deviennent plus floues puisque certaines formes de soins qui étaient traditionnellement délivrées par des spécialistes sont transférées aux généralistes et que certaines formes d'interventions des généralistes sont transférées aux patients (**Cf. Schéma n° 8**).

Cette tendance est particulièrement prononcée au Royaume-Uni, mais elle se développe aussi dans d'autres pays. Aux États-Unis par exemple, quelques enseignes de grande distribution et chaînes de pharmacie ont créé des officines où les ventes de médicaments sont effectuées par des infirmières diplômées qui délivrent des actes de soin simples, et peuvent rédiger des ordonnances[60]. Un nombre croissant d'actes chirurgicaux sont réalisés dans des cabinets médicaux ambulatoires plutôt que dans des centres hospitaliers. La FDA a de plus précisé qu'elle espérait augmenter de 50 % par an le nombre de médicaments qu'elle passera en statut OTC[61].

Schéma 8 : La délivrance des soins se rapproche du patient



Source : PricewaterhouseCoopers

En bref :
Les interlocuteurs de la Pharma changent puisque les autorités publiques règlementaires et les organismes payeurs contrôlent de plus en plus la décision de prescription.

L'association américaine des pharmaciens (« American Pharmacists Association ») plaide quant à elle pour l'introduction d'un système de délivrance libre avec conseils prodigués par les pharmaciens comme cela existe déjà dans certains pays européens et la FDA a accepté cette idée, bien que cette réforme nécessite l'approbation du Congrès[62].

Une meilleure compréhension de la classification des maladies, associée à de meilleurs outils de diagnostic et appareils de surveillance, permettront de rapprocher encore plus du patient la délivrance des soins. Il est concevable que d'ici 2020 les patients aient la possibilité d'utiliser certains algorithmes disponibles sur internet pour établir si le recours à des médicaments de prescription est absolument nécessaire ou si leur état devrait pouvoir s'améliorer tout seul. Cela permettrait d'économiser un nombre important de consultations médicales, sachant qu'on peut estimer que 85 % des consultations effectuées chez les médecins généralistes concernent les maladies dont la guérison ne nécessite pas l'utilisation de médicaments[63]. Le patient qui aurait besoin d'éléments de diagnostic complémentaires ou d'un traitement s'adresserait alors une infirmière diplômée. Il n'irait plus en consultation chez un médecin que si son cas était plus complexe ou s'il nécessitait une intervention chirurgicale.

De tels changements dans le système de santé présentent des avantages évidents pour les organismes payeurs : plus les soins sont encadrés et délivrés proche du domicile du patient, et moins ils coûtent chers. Mais ils entraînent également d'importantes conséquences pour l'industrie Pharma.

En premier lieu, dans la mesure où des protocoles de traitement tendent à remplacer les décisions de prescription individualisée et que les technologies améliorent la capacité à diagnostiquer un état, l'autorité en matière de soins se déplace progressivement des médecins vers autorités règlementaires et les organismes payeurs. Les critères utilisés par les autorités règlementaires et les organismes payeurs pour l'adoption de nouveaux médicaments sont cependant différents de ceux utilisés par les médecins. Les organismes payeurs s'intéressent plus particulièrement aux critères de risque et au rapport coût/efficacité[64], alors que les médecins privilégient la sécurité et l'efficacité plutôt que le coût[65].

En second lieu, le modèle commercial et marketing sur lequel l'industrie s'est historiquement fondée devient de plus en plus obsolète. Il n'y a que peu d'intérêt à envoyer des forces de vente importantes afin d'influencer des généralistes qui ne choisissent plus les médicaments qu'ils prescrivent.

Enfin, avec l'érosion des frontières traditionnelles entre automédication, soins primaires et soins secondaires, les besoins des patients évoluent. Là où le traitement migrera du médecin vers ses assistants ou vers l'automédication par exemple, les patients auront besoin d'une information plus complète et compréhensible sur les médicaments qu'ils prennent, de plus de conseil et d'une surveillance accrue. Et là où le traitement migrera de l'hôpital vers le secteur des soins primaires, les patients auront besoin de nouveaux services tels que la livraison à domicile.

La Pharma doit donc se concentrer sur la délivrance d'un ensemble de produits et de services couvrant tout l'éventail des systèmes de soins et utiliser différents circuits de distribution pour distribuer ces produits et services. En fait, certaines sociétés commencent déjà à utiliser différents circuits de distribution aux États-Unis, une tendance sur laquelle nous reviendrons plus en détail.

Payer pour des services performants

Il n'y a pas que la délivrance des soins médicaux qui change : la façon de les évaluer aussi. Plusieurs pays ont créé des agences spécialement consacrées à la comparaison de la sécurité et de l'efficacité de différentes formes d'intervention ainsi qu'à la promotion de l'utilisation de médicaments dont l'efficacité est prouvée. Tel est le cas de «l'US Agency for Healthcare Research and Quality» ou du «UK Centre for Health Technology Evaluation», une division du «National Institute for Clinical Health and Effectiveness» (le « NICE »), bien que ce dernier tienne également compte de la performance économique.

L'«Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee», le «New Zealand Pharmaceutical Management Agency» et le «Finnish Office for Health Care Technology Assessment», pour n'en citer que quelques-uns, conduisent aussi des évaluations pharmaco-économiques des nouveaux médicaments et des dispositifs médicaux. Mais, d'une part, il n'existe pas de mécanisme systématique permettant de mesurer les ratios coûts/bénéfices et, d'autre part, le volume d'informations que ces agences peuvent analyser demeure encore relativement réduit. Une telle restriction disparaîtra dans les dix prochaines années avec la généralisation des dossiers médicaux personnalisés électroniques (les « DMP »).

Les États-Unis ont pour objectif de développer un réseau national d'informations de santé au plus tard en 2014[66]. L'Union européenne a aussi appelé chacun de ses Etats membres à créer un DMP[67] et plusieurs pays ont déjà fait des progrès considérables en ce sens. Le Danemark possède maintenant un réseau complet de données de santé[68] alors que le système britannique devrait être opérationnel en 2012, malgré les nombreux problèmes ayant retardé son développement[69]. Ainsi, en 2020, plusieurs pays bénéficieront d'au moins six ou huit années de données complètes linéaires. Cela sera peut-être insuffisant pour mesurer l'impact des traitements sur des maladies qui progressent lentement, mais sans aucun doute suffisant pour évaluer la performance économique et clinique de nombreuses thérapies.

L'effet sur la Pharma sera probablement double. En premier lieu, les autorités publiques et les organismes payeurs utiliseront les résultats de ces analyses afin de déterminer les meilleures pratiques. Ils incluront les médicaments présentant particulièrement peu de risques, efficaces et d'un bon rapport qualité/prix dans leurs protocoles de traitements et excluront les autres, ainsi que cela s'est récemment produit au Royaume Uni lorsque le « NICE » a décidé que la prescription de l'Aricept, de l'Exelon et du Reminyl devait être limitée aux patients atteints de symptômes modérés à sévères de la maladie d'Alzheimer au motif que ces médicaments ne faisaient pas suffisamment la différence par rapport aux autres pour justifier le coût de leur administration à des patients en phase moins avancée de la maladie[70].

Il est impossible de prédire combien de médicaments résisteront à un examen poussé. Par exemple, une analyse récente de 45 études fréquemment citées, qui revendiquent l'efficacité de certains traitements, a mis en lumière le fait que presque le tiers des résultats de ces études étaient erronés[71]. S'il s'avérait que la situation devait être identique pour tous les médicaments sur le marché, et que l'industrie pharmaceutique se reposait toujours principalement sur ses blockbusters en 2020, les conséquences seraient sans doute sévères. En 2006, les Big Pharma commercialisaient 273 produits majeurs représentant chacun en moyenne un chiffre d'affaires de 963 millions d'USD. Cela laisse à penser qu'à terme, le sort d'environ 85 médicaments générant un revenu global de 82 milliards d'USD pourrait être remis en cause.

Cela étant, le taux d'échec lui-même ne devrait pas être aussi élevé. Des données d'efficience complètes mettraient sans doute en évidence des exemples selon lesquels un médicament efficace sur certaines populations de patients ne l'est pas sur d'autres. Et si l'industrie réussissait à modifier son approche de la R&D et à lancer beaucoup plus de nouveaux médicaments générant individuellement des revenus moindres, elle parviendrait dans une large mesure à davantage répartir ses risques.

En second lieu, le prix des médicaments sera déterminé selon leur performance réelle, et non au regard de ce que le laboratoire

En bref :
La Pharma devra de plus en plus prouver aux organismes payeurs, qui sont de plus en plus impliqués dans l'établissement des bonnes pratiques médicales, que ses produits fonctionnent réellement et qu'ils valent largement l'argent dépensé.

pense qu'il devrait lui rapporter. C'est également le sens de la proposition de l'«Office of Fair Trading» dans sa récente analyse du système de fixation des prix des médicaments au Royaume-Uni. Cet organisme a recommandé que le schéma actuel suivi par les autorités règlementaires, qui peut se résumer par « plafonnement des profits et réduction des prix » soit remplacé par un système de prix fondé sur la valeur clinique respective des médicaments, comparés les uns aux autres selon leur utilisation dans des conditions similaires[72].

Quand un nouveau traitement est lancé, on attendra aussi du laboratoire qu'il assume une part plus importante du risque financier. Au moins un accord en ce sens existe déjà. En Septembre 2006, GlaxoSmithKline a conclu un accord avec les gouvernements de deux Etats européens, selon lequel les prix de deux médicaments nouvellement lancés seront augmentés ou réduits dès lors que des données suffisantes seront disponibles pour juger de leur efficacité réelle et de leur profitabilité[73]. Dans le futur, ces accords de partage des risques seront monnaie courante.

La pression des organismes payeurs des soins s'intensifie donc. Ils ne se limitent pas à la négociation des prix, mais commencent à convenir contractuellement des bonnes pratiques médicales – et l'accès étendu à de nombreuses données d'efficience leur fournira encore des munitions. D'ici 2020, la Pharma devra prouver que ses produits fonctionnent réellement, qu'ils valent l'argent dépensé et qu'ils sont plus efficaces que d'autres formes alternatives de traitements. Elle devra faire payer moins cher pour les nouvelles thérapies ou formulations qui n'offrent qu'une amélioration mineure par rapport aux traitements déjà disponibles et, même lorsqu'elle mettra sur le marché des produits qui représentent une réelle avancée, elle devra se montrer plus flexible dans son approche de fixation du prix. Elle devra enfin établir de meilleures relations avec les agences chargées d'évaluer les technologies dans le domaine de la santé, sur lesquelles les organismes payeurs se reposeront de plus en plus, dans la mesure où elle ne dispose aujourd'hui que de peu de leviers sur ces évaluations.

Des médicaments adaptés aux différents marchés

Le changement du profil épidémiologique global a aussi d'autres implications. Nous avons déjà démontré dans quelle mesure la demande pour des médicaments liés aux maladies chroniques va se répandre dans les pays en voie de développement. Mais les différences d'origine ethnique et de régime alimentaire, ainsi que les facteurs environnementaux, ont produit des variations importantes quant à la nature et à l'incidence des sous-catégories de maladies dont ces populations souffrent (**cf. Tableau 2**). Les origines ethniques jouent de même un rôle important dans la manière dont les populations réagissent à des traitements spécifiques.

Le vieillissement des pays de l'E7, les rendant donc susceptibles de souffrir des maladies liées à l'âge, varie aussi de manière significative d'un pays à l'autre. En 2020, 15,2 % de la population russe aura plus de 65 ans, contre seulement 7 % en Inde[74]. Et le niveau de richesse

fluctue considérablement entre les pays, mais également au sein-même de ces derniers. Le PIB par habitant du Mexique est par exemple plus de 10 fois supérieur à celui de l'Inde, alors que les 20 % de Brésiliens les plus riches bénéficient de revenus qui sont plus de 30 fois supérieurs à ceux des 20 % les plus pauvres (**Cf. Tableau n° 3**).

En résumé, les marchés des pays en voie de développement possèdent des caractéristiques cliniques et économiques très différentes. Par ailleurs, il existe également de grandes différences d'un pays à l'autre dans le recours aux médecines traditionnelles, la sévérité des lois relatives à la protection de la propriété intellectuelle, les infrastructures de soins, etc. Tout laboratoire qui souhaite s'introduire avec succès sur ces marchés devra par conséquent développer des

Tableau 3 : La richesse varie sensiblement à la fois entre les pays de l'E7 et à l'intérieur des pays

Pays	PIB par habitant (en USD)	Part du revenu ou de la consommation	
		20 % les plus faibles	20 % les plus élevés
Brésil	3,000	2.6	62.1
Chine	1,500	4.7	50.0
Inde	630	8.9	43.3
Indonésie	1,130	8.4	43.3
Mexique	6,930	4.3	55.1
Russie	3,410	6.1	46.6
Turquie	3,750	5.3	49.7

Source : Indice de développement de la Banque mondiale 2006.

Tableau 2 : Il existe des variations marquées dans l'incidence des sous catégories de maladies dont les populations des pays des E7 souffrent

Localisation du cancer	Brésil	Chine	Inde	Indonésie	Mexique	Russie	Turquie
Œsophage	6.4	26.2	5.5	0.4	1.4	8.4	1.7
Estomac	15.5	39.9	4.2	2.5	9.0	44.4	9.6
Colon et rectum	11.0	13.3	3.6	8.9	5.6	32.7	7.4
Foie	2.6	37.9	1.7	8.4	3.3	5.6	2.1
Pancréas	3.1	3.8	1.1	1.4	3.1	9.5	2.0
Larynx	6.5	1.5	4.5	1.5	3.6	9.8	6.4
Poumon	15.8	40.7	6.6	14.2	11.2	80.4	37.3
Mélanome	2.1	0.2	0.3	0.3	1.0	3.0	0.8
Prostate	37.1	1.5	3.1	4.7	19.2	15.6	6.1
Testicules	1.5	0.5	0.6	0.9	3.3	2.2	1.4
Reins etc.	2.6	2.0	0.9	1.4	3.7	12.6	1.7
Vessie	6.6	3.6	2.3	2.9	3.8	15.3	8.6
Leucémie	5.2	5.7	2.8	3.8	5.6	8.6	5.1

Source : Agence internationale de recherche sur le Cancer, Base de données Globocan 2002
Note : Taux brut de cancer chez les hommes dans les pays de l'E7 (taux pour 100.000 personnes)

Le surpoids est l'affaire du gène FTO

Des chercheurs de la Faculté de Médecine de Peninsula et de l'Université d'Oxford ont récemment mis en évidence que les personnes possédant deux des variantes particulières du gène FTO présentent une augmentation du risque d'obésité de 70% par rapport à celles qui n'en ont aucune et pèsent en moyenne 3 kg de plus qu'elles. Les personnes qui ne possèdent qu'une forme de la variante (qui diffère de l'autre allèle par une unique mutation dans la séquence ADN) présentent un risque d'obésité plus élevé de 30%. Ils estiment que la moitié de toute la population blanche européenne possède une des formes de la variante, et que1/6e en possède deux des formes. Les chercheurs espèrent que de plus amples recherches sur la compréhension du gène pourront permettre d'appréhender la biologie de l'obésité et préparer la voie au développement de médicaments consacrés sa prévention.

stratégies adaptées à chacune de leurs particularités.

Des habitudes saines et des remèdes miracles

Un nombre croissant de gouvernements, tant dans les pays en voie de développement que dans les pays développés, tente désormais de mettre l'accent sur la prévention de la maladie plutôt que sur son traitement. Au moins 18 pays ont introduit au niveau national l'interdiction du tabac dans les lieux publics fermés, comme l'ont fait de nombreux Etats américains[75].

De la même manière, certains pays ont déclaré la guerre à la maladie qui se développe le plus dans le monde, l'augmentation du tour de taille, alors même que des recherches récentes suggèrent que les gènes jouent, ici encore, un rôle essentiel (**cf. Encadré Le surpoids est l'affaire du gène FTO**)[76]. L'Australie, les États-Unis et le Chili ont par exemple[77] lancé au niveau national des initiatives contre l'obésité alors que les ministres de la santé européens ont récemment approuvé la première charte pour combattre le surpoids[78]. Le gouvernement chinois s'attaque au surpoids juvénile en exigeant des étudiants qu'ils pratiquent chaque jour une heure d'activité physique à l'école[79]. Et en 2006, le gouvernement britannique a annoncé l'introduction d'examens de santé et l'augmentation des services d'aides pour se maintenir en bonne forme physique et mentale[80].

La plupart de ces initiatives sont bien trop négligeables pour entraîner un changement fondamental dans la santé humaine, malgré la grandiloquence politique qui les accompagne. Les sommes investies par les gouvernements dans ces mesures représentent encore une faible fraction des sommes dépensées pour l'ensemble du système de santé. Ces mesures sont pourtant indicatives de la direction dans laquelle le monde s'oriente peu à peu.

Les pressions sociales et économiques entraînent progressivement un bouleversement radical dans les attitudes envers les soins de santé.

Les peurs relatives au bioterrorisme et à une pandémie grippale ont aussi permis de déclencher une nouvelle vague d'investissement public dans les vaccins tandis que des institutions philanthropiques, telles que la Fondation Bill & Melinda Gates, subventionnent des recherches pour des vaccins contre la malaria et d'autres maladies tropicales[81]. Le succès du Gardasil[82] a démontré qu'il était possible de réaliser des profits avec de tels produits. Les autorités sanitaires américaines, allemandes, françaises, italiennes et autrichiennes ont recommandé que toutes les filles soient vaccinées avec le Gardasil et le seul programme public américain de vaccinations de toutes les jeunes filles génèrera au moins 2 milliards d'USD de ventes[83].

Aussi le secteur des vaccins est-il en expansion rapide. Il existe aujourd'hui 245 vaccins et 11 combinaisons vaccinales en cours de développement clinique[84], alors que des experts de l'industrie estiment que le marché pourrait être équivalent à 42 milliards d'USD d'ici 2015[85]. Cinq acteurs majeurs – GlaxoSmithKline, Merck, sanofi-aventis, Wyeth et Novartis (au travers de son acquisition de Chiron) – ont traditionnellement dominé ce secteur, mais certains laboratoires, plus petits,

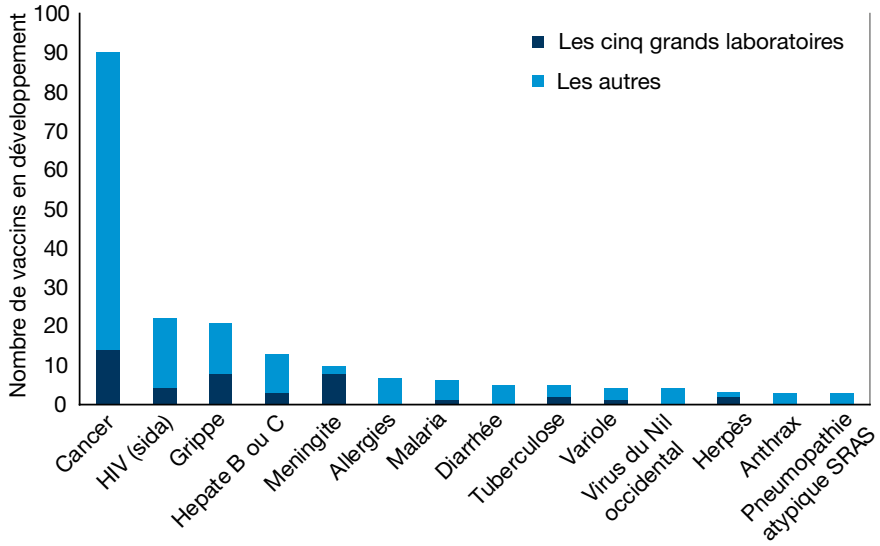
sont désormais entrés dans l'arène.

De plus, l'étendue des pathologies sur lesquelles les recherches sont conduites est étonnamment large. Elle comprend des vaccins contre la dépendance à la cocaïne, le diabète, l'hypertension, la maladie d'Alzheimer, le psoriasis, les allergies alimentaires, l'arthrite rhumatismale ou le sevrage nicotinique. L'oncologie constitue cependant de loin le domaine le plus important. Selon l'IMS, 90 vaccins thérapeutiques (par opposition à prophylactiques) contre le cancer sont en cours de développement, et plus des deux tiers d'entre eux sont à un stade avancé de développement (**cf. Schéma n°9**).[86]

Les vaccins conventionnels sont pourtant très différents des autres traitements à plusieurs titres. Ils nécessitent des essais cliniques très étendus en terme de sécurité et d'efficacité sur des volontaires sains, une surveillance à long-terme pour s'assurer de la persistance des anticorps qu'ils génèrent, et le contrôle strict des matériaux biologiques intervenant dans le processus de fabrication (même si de nouvelles technologies apparaissent pour aider à stabiliser la production).

Encore plus important, tout traitement visant les personnes saines entraîne des risques plus élevés que ceux qui s'adressent à des personnes malades. Ce n'est pas un obstacle insurmontable, mais cela suggère que la Pharma pourrait avoir à assumer en quelque sorte un rôle de garant. A l'image d'une compagnie d'assurances qui garantit les assurés contre les accidents et les vols, elle pourrait par exemple garantir tous les frais médicaux d'un patient qui aurait eu la malchance de développer une maladie contre laquelle il aurait été vacciné, dès lors qu'il a montré des signes de réponses immunitaires positifs après la vaccination et que la période normale d'immunisation s'applique encore.

Schéma 9 : de nombreux nouveaux vaccins en cours de développement dérogent au modèle habituel



Source : IMS Knowledgelink, Janvier 2007

En bref : Les marchés des pays en voie de développement sont hétérogènes et la Pharma doit comprendre leurs besoins spécifiques

En bref :
L'accent croissant mis sur la prévention des maladies offrira à la Pharma de nouvelles opportunités commerciales

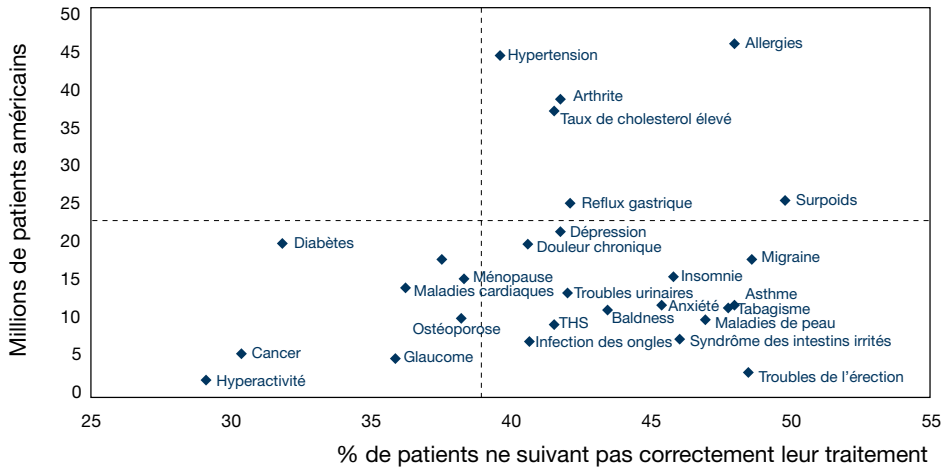
Le changement d'attitude global envers les soins, et l'accent progressivement mis sur la prévention, offrent donc à la Pharma un certain nombre de nouvelles opportunités, bien que les gouvernements devront investir davantage pour être sérieux dans la prévention des maladies. Cela permettra à la Pharma de pénétrer le domaine de l'organisation de la santé, avec des programmes de bien-être qui complèteront ceux fournis par les gouvernements et les employeurs. Cela amplifiera aussi la demande pour les vaccins. Cela pourra enfin générer des opportunités nouvelles dans le secteur de l'assurance santé, domaine dans lequel la Pharma n'a pas d'expérience.

Appliquer rigoureusement les règles

En réalité, deux éléments clefs de la gestion des maladies seront bientôt en place. Comme nous l'avons déjà indiqué, un meilleur suivi des patients et des données d'efficience vont modifier la façon de prescrire et de payer les médicaments, mais ils pourraient aussi être utilisés afin d'améliorer l'observance du traitement. Cela pourrait permettre de mettre fin aux produits peu innovants « me-too », qui se vendent uniquement en raison de l'échec apparent du traitement initial alors que, en réalité, le patient n'a pas correctement observé son traitement. En tout état de cause, cela pourrait permettre d'augmenter sensiblement les ventes de certains traitements qui fonctionnent réellement.

Dans un monde parfait, tous les patients devraient respecter scrupuleusement l'administration de leurs traitements. Le monde est cependant loin d'être parfait. La FDA et le Conseil national d'information et d'éducation des patients (« National Council on Patient Information and Education ») rapportent que 14 % à 21 % des patients américains ne suivent jamais la prescription qui leur a été faite. 60 % ne peuvent pas identifier leur propre médication et 12 % à 20 % utilisent les traitements conseillés pour d'autres personnes[87]. Même les patients qui ne commettent pas d'abus aussi flagrants compromettent quelquefois l'efficacité de leurs traitements en les prenant de manière irrégulière ou incomplète, tandis que certaines personnes affectées de maladies chroniques arrêtent même de suivre leur médication (**Cf. Schéma n°10**).

Schéma 10 : La non-observance du traitement est un problème essentiel, à la fois pour les personnes affectées de maladies bénignes ou graves



Source : Manhattan Research, 2004

Tableau 4:
La réduction de l'inobservance des traitements pourrait augmenter considérablement les ventes de certains médicaments

Année	Nombre de patients au début de l'année	Nombre de patients perdus pour défaut d'observance	Ventes perdues pour défaut d'observance (en milliards d'USD)	Nouveaux patients	Nouvelles ventes (en milliards d'USD)	Nombre de patients à la fin de l'année	Chiffre d'affaires total (en milliards d'USD)	Coût du programme d'observance (en milliards d'USD).
0						1,000,000	3.00	
1	1,000,000	222,222	0.67	333,333	1	1,111,111	3.33	0.317
2	1,111,111	246,914	0.74	333,333	1	1,197,530	3.59	0.347
3	1,197,530	266,118	0.80	333,333	1	1,264,745	3.79	0.371

Source : PricewaterhouseCoopers
Note : nous avons calculé le coût de l'observance du traitement sur la base du nombre de patients au début de l'année augmenté de la moitié du nombre de nouveaux patients à la fin de l'année

Le problème n'est pas limité aux patients victimes d'une affection relativement mineure. Cela concerne aussi les patients qui souffrent de maladies graves. Dans une récente étude conduite par le Cancer Research UK's Psychological Oncology Group, 72 femmes sur un groupe de 131 qui ont été diagnostiquées avec un cancer du sein depuis au moins deux ans ont indiqué qu'il leur était arrivé de ne pas suivre leur traitement à la lettre[88]. On estime aussi que plus de la moitié des personnes ayant bénéficié d'une greffe de rein pourrait ne pas suivre correctement leur traitement, alors même que leur survie dépend des médicaments immuno-répressifs[89].

L'impact de l'inobservance de la médication sur le coût des soins de santé est horriblement élevé. Rien qu'aux États-Unis, il a été estimé entre 77 et 300 milliards d'USD par an[90]. (Ces chiffres varient fortement, selon qu'ils tiennent compte uniquement des coûts directs tels que le gaspillage de médicaments, les consultations complémentaires ou les soins d'urgence qui n'auraient pas été nécessaires en cas d'observance, ou qu'ils incluent également les coûts indirects tels que les pertes de productivité).

Aucune donnée chiffrée équivalente n'est disponible pour les autres pays, alors que le problème semble aussi largement répandu. L'OMS rapporte que le taux d'observance des traitements à long terme pour les maladies chroniques représente 50 % en moyenne dans les pays développés. Dans les pays en voie de développement, ce taux est encore plus faible[91].

Le taux d'observance pour les traitements à court terme tels que les antibiotiques n'est pas tellement meilleur. Selon une étude récente, 22 % des personnes interrogées ont indiqué avoir oublié de prendre parfois leur médicament ou n'avoir pas mené à son terme leur traitement antibiotique, et le taux d'inobservance excède même 30 % dans certains pays[92]. Et pourtant une utilisation impropre des antibiotiques peut entraîner des mutations des bactéries, qui deviennent antibio-résistantes. Et cette résistance aux antibiotiques devient aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique.

Du point de vue de la Pharma, l'inobservance des médications constitue une grande opportunité pour maximiser la valeur de ses produits. Datamonitor estime ainsi que, en pratique, une meilleure

Abaisser le coût des soins

L'analyse des dépenses de santé aux États-Unis démontre que 5 % de la population représente 49 % de la facture totale des soins. A l'inverse, 50 % de la population n'en représente que 3 %. Les cinq affections les plus coûteuses sont les maladies cardiaques, les cancers, les traumatismes, les troubles mentaux et les maladies pulmonaires. Elles constituent ensemble 32,7 % de la totalité des dépenses de santé. Il existe donc de bonnes raisons de s'intéresser d'abord au financement des services d'aides pour les patients atteints de ces pathologies.

Mais de grandes économies peuvent aussi être réalisées en aidant les personnes atteintes de maladies chroniques. Sur une étude de plus de 137 000 patients américains atteints du diabète, d'un taux élevé de cholestérol, d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive, Medco Health Solutions a mesuré l'impact de l'observance des soins sur les frais de santé. Pour tout dollar supplémentaire dépensé dans l'observance des traitements de prescription, le coût des soins était réduit de 7 USD pour les personnes atteintes de diabète, de 5,10 USD pour les patients présentant un taux élevé de cholestérol et de 3,98 USD pour ceux atteints d'hypertension artérielle

observance pourrait générer plus de 30 milliards d'USD par an de ventes supplémentaires[93].

Une simple illustration démontre comment ce montant peut être estimé. Les données de l'Unité de surveillance des médicaments de l'Université de Dundee indiquent que seulement un tiers des patients observe leur traitement de manière rigoureuse, qu'un autre tiers le respecte partiellement, alors que le tiers restant s'en affranchit complètement[93].

Supposons alors que le traitement pour une maladie chronique coûte 3 000 USD par an, génère un chiffre d'affaire total de 3 milliards d'USD par an, et que le taux de rotation des patients soit de 33 %. Dans ce cas, 1 milliard d'USD sont générés par an en ventes liées aux nouveaux patients, et un autre milliard d'USD sont perdus du fait de l'inobservance totale ou partielle du traitement; les revenus étant alors stables à 3 milliards d'USD par an.

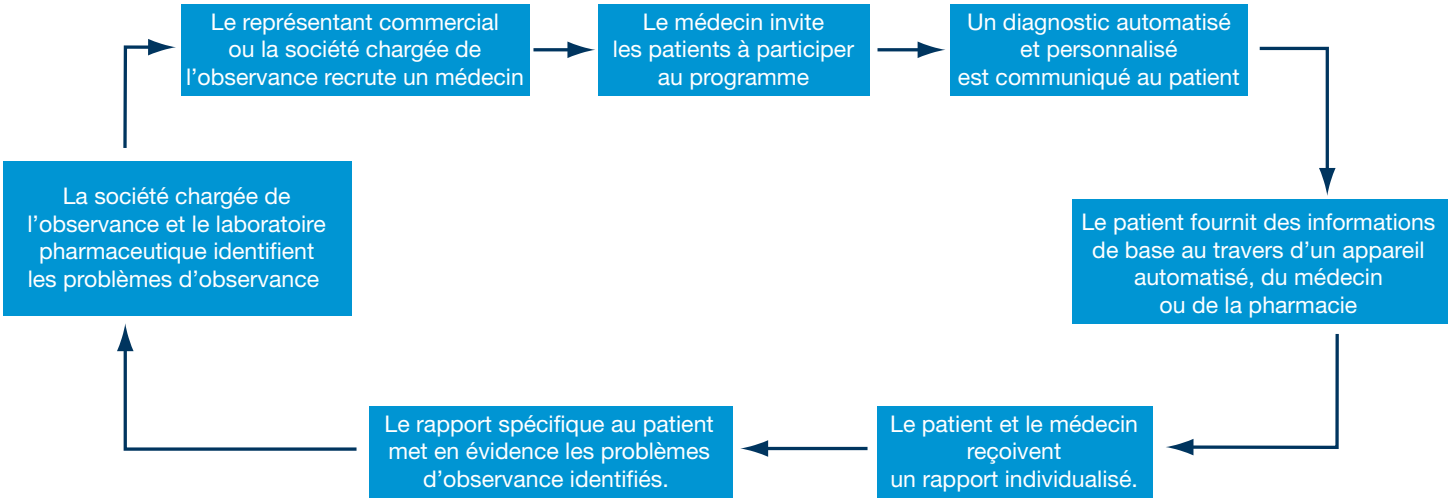
Que se passerait-il si, avec de meilleurs outils de contrôle et de surveillance, le fabricant pouvait réduire le nombre de patient perdus du fait de l'inobservance de 33 % par an, tout en continuant à générer 1 milliard d'USD par an en ventes liées aux nouveaux patients ? Comme le montre le **Tableau n° 4**, ses revenus passeraient de 3 milliards d'USD à 3,8 milliards d'USD par an entre la première et la troisième année, permettant ainsi de générer 1,7 milliards d'USD de ventes supplémentaires sur l'ensemble de la période. Le coût total d'un programme pour le respect de l'observance du traitement, d'environ 300 USD par patient et par an, représenterait à peine plus d'1 milliard d'USD[95] et permettrait donc la création d'un profit additionnel net de 700 millions d'USD sur trois ans.

Cependant, le contrôle de l'observance du traitement dépasse cet enjeu car il offre aussi la possibilité à la Pharma d'étendre son influence dans la santé, d'améliorer ses revenus et de réduire le coût global des soins de santé (**cf. Encadré Abaisser le coût des soins**)[96]. L'industrie a déjà commencé à effectuer cette transition aux États-Unis, où certains laboratoires ont financé des pharmacies spécialisées qui fournissent une aide clinique pour les patients affectés de maladie grave depuis plus de dix ans. La plupart des pays manquent néanmoins de telles infrastructures.

L'une des solutions évidentes face à ce dilemme, pour des maladies qui ne tombent pas dans le domaine de telles pharmacies spécialisées et dans les pays où un tel réseau n'existe pas, est l'utilisation d'intermédiaires pour fournir un service de surveillance personnalisé. Il est, par exemple, déjà possible d'utiliser des algorithmes comportementaux pour prévoir quels seront les patients les plus susceptibles de ne pas respecter leur traitement médical, et de construire des schémas de surveillance adaptés à leurs besoins individuels. De plus, un nombre croissant d'appareils électroniques, tels que des bouchons à mémoire, sont mis sur le marché et, grâce aux moyens modernes de communications comme les emails, les SMS et les appels automatisés, il devient de plus en plus facile de joindre les gens là où ils se trouvent (**Cf. Schéma n°11**).

De nombreuses firmes offrent déjà certains services pour aider au respect de l'observance. Nous pensons toutefois que, d'ici 2020,

Schéma 11 : Comment fonctionnent les programmes d'observance



Source : PricewaterhouseCoopers

le suivi personnalisé fera partie des services standards fournis par les laboratoires pharmaceutiques. Cela pourra, en retour, avoir un impact sur la façon de développer de nouveaux médicaments puisqu'il leur sera nécessaire de tester non seulement les nouvelles molécules, mais aussi les programmes d'aide à l'observance qu'ils mettront en œuvre. Les implications sont encore plus importantes pour toute la chaîne d'approvisionnement, qui devra gérer les mécanismes contractuels et de fourniture de ces services à de nombreux clients.

En tout état de cause, la fourniture de services d'aide aux patients atteints de maladies spécifiques permettra à l'industrie de cibler ses produits avec plus d'efficacité et d'augmenter considérablement ses revenus. Mise en œuvre d'une manière responsable, cette démarche pourrait aussi permettre de créer des relations plus fortes avec les patients et d'améliorer l'image de la pharmacie au sein de la communauté des soins de santé.

Au nom de quoi ?

Bill Tauzin, le PDG de PhRMA a récemment résumé le problème de réputation dont souffre la Pharma en indiquant : « il existe un grand problème qui remet sérieusement en cause la capacité des laboratoires pharmaceutiques américains à continuer de faire ce qu'ils font mieux que n'importe quelle société dans le monde : rechercher et développer de nouveaux remèdes et traitements. En un mot, c'est la confiance ».[97]

Ce problème est particulièrement aigu aux États-Unis, où les personnes interrogées lors du dernier sondage Harris Interactive ont classé la Pharma au 13e rang parmi 17 industries sur le critère de l'honnêteté, derrière les sociétés d'assurance-vie et les fabricants de voitures[98]. Une étude conduite par PricewaterhouseCoopers montre que de nombreux consommateurs américains croient que les laboratoires ne s'intéressent pas en priorité aux besoins de

En bref :
La Pharma doit aider les patients et les organismes payeurs à améliorer l'observance des soins prescrits. Mais ces patients, qui ont une opinion négative sur l'industrie pharmaceutique, lui feront-il confiance quant à sa capacité à délivrer des services de conseil et de surveillance ?

santé lorsqu'ils établissent leurs programmes de recherches, qu'ils sont trop agressifs dans la promotion de leurs produits pour des utilisations n'ayant pas encore reçu l'autorisation des autorités de santé et qu'ils ne sont pas capables d'organiser convenablement la pharmacovigilance des médicaments déjà sur le marché[99]. Un nombre croissant d'Américains déplore également avoir à payer ses médicaments plus chers que dans d'autres parties du monde, même si le poids réel de la facture pharmaceutique est parfois surestimé.

Cependant, la Pharma est également en ligne de mire dans d'autres pays. Dans une enquête récente auprès des acteurs européens, incluant des députés européens, les réponses font ressortir que selon eux, l'industrie pharmaceutique était « trop axée sur les profits », « trop impersonnelle » et ne participait pas suffisamment au débat sur les systèmes de santé[100]. Cette image mitigée de la Pharma s'est aussi diffusée dans les pays en voie de développement, où le niveau de prix pratiqué est depuis longtemps un sujet sensible, et dans lesquels il existe une préoccupation croissante au sujet du recrutement pour les essais cliniques de patients prétendument incapables de défendre leur propre intérêt[101]. En somme, l'industrie a de nombreux problèmes, justes ou non, à résoudre avant de pouvoir recouvrer une bonne réputation (**Cf. Tableau n° 5**).

Cette réputation ternie entraîne de sérieuses conséquences pour le bien-être futur de la Pharma. Elle limitera l'influence de l'industrie sur la détermination de l'agenda politique, alors même que les systèmes de santé apparaissent au sommet des priorités gouvernementales et elle diminuera la portée de ses allégations concernant ses produits. Elle entravera l'accès aux données d'efficience dont les laboratoires auront besoin d'une part, pour réaliser de nouveaux traitements efficaces et d'autre part, pour pouvoir passer du statut de la fabrication de pilules à l'aide aux patients dans la gestion de leurs maladies. Et cela restreindra la capacité de la Pharma à recruter les jeunes scientifiques brillants dont elle a besoin pour développer ces médicaments.

Tableau 5 : La Pharma doit résoudre de nombreux défis internes avant de pouvoir recouvrer sa réputation

Sécurité des médicaments	Comprendre les effets secondaires liés à la prise d'un médicament	Exagérer les dangers impliqués par l'importation de médicaments	Echouer dans la mise en place d'une pharmacovigilance appropriée au titre des produits présents sur le marché
Essais cliniques	Ne pas révéler les résultats complets des essais cliniques	Conclure des accords financiers contestables avec les centres d'essais	Manipuler les données des essais pour maximiser les ventes
Prix des médicaments	Facturer des prix perçus comme trop élevés par les patients	Ignorer les responsabilités sociales lors de la détermination du prix dans les pays en voie de développement	Engager des coûts excessifs pour protéger les brevets
Pratiques commerciales	Promouvoir des produits pour des indications n'ayant pas reçu l'autorisation de mise sur le marché	Fournir aux médecins des incitations financières pour prescrire des médicaments ou écrire des articles favorables à leur sujet	Inventer de nouvelles maladies liées à l'évolution des modes de vies
Relations avec les investisseurs financiers	Porter trop d'intérêt au PER (Price Earning Ration) et au bénéfice par actions	Rémunérer les dirigeants de manière exorbitante	Ignorer les critiques négative dans les medias
Innovation	Effectuer des dépenses de R&D pour des produits non innovants de type «me-too»	Trop dépenser en frais commerciaux et de marketing aux dépens des dépenses de R&D	Développer des médicaments selon le potentiel des ventes plutôt que des besoins médicaux

Source : PricewaterhouseCoopers

En bref :
Si la Pharma n'améliore pas sa réputation, sa crédibilité politique, commerciale et clinique s'effritera, ce qui aura de sérieuses conséquences sur ses succès futurs

La nécessité d'une nouvelle approche dynamique

La Pharma est parvenue à un point pivot de son évolution. La pénurie de nouvelles molécules en préparation est au centre de toutes ses autres difficultés, y compris en ce qui concerne l'accroissement des dépenses commerciales et de marketing, des performances financières médiocres et une réputation entachée. De plus, alors que la demande mondiale pour les médicaments est en hausse, et que les évolutions démographiques, économiques et épidémiologiques refondent le marché, l'augmentation considérable du coût des soins de santé forcera la Pharma à participer aux discussions sur leur financement et à travailler plus pour gagner ses euros. Les avancées cliniques et les contraintes financières modifient déjà la façon dont les soins médicaux sont délivrés et, bientôt, modifieront aussi la façon de les mesurer. Le climat politique devient également plus agressif, et aucun politicien ne se battra pour une industrie qui ne recueille pas les suffrages du public.

En fin de compte, ces tendances s'appliqueront partout de la même façon. Les États-Unis se battent pour payer la facture des frais de santé qui atteint les 2 000 milliards d'USD et ne peut pas continuer à générer l'essentiel des profits de l'industrie. Et même si les pays de l'E7 semblent de plus en plus prometteurs, ces derniers ne peuvent pas se permettre de s'aligner sur les niveaux de prix historiquement payés par les pays développés.

Aussi, la stratégie traditionnelle de la Pharma consistant à faire de gros paris sur un nombre limité de molécules, à les commercialiser massivement auprès des médecins généralistes à les transformer ensuite en blockbusters ne peut plus suffire. J.-P. Garnier, le Directeur Général de GlaxoSmithKline, admettait peu ou prou cela lorsqu'il déclarait en février 2007 : « c'est un business model dans lequel vous êtes assurés de perdre votre catalogue entier tous les 10 à 12 ans ». Le premier réflexe pour de nombreuses sociétés consiste à pratiquer des acquisitions-fusions afin de gagner un peu de répit pour gérer l'expiration de leurs brevets, mais des changements fondamentaux sont au final nécessaires, concluait-il[102].

Certains changements dépendront de la nature des produits et des services que les différentes sociétés offriront, dans la mesure où il ne peut exister une unique solution aux besoins d'une industrie aussi complexe que la Pharma. Les choix effectués par chaque organisation auront un rapport avec la structure adoptée, les alliances conclues, la culture d'entreprise choisie et le personnel employé. Des thèmes communs sont cependant susceptibles d'apparaître.

Nous pensons que la Pharma devra utiliser de nouvelles technologies pour améliorer sa compréhension de la maladie, réduire significativement ses coûts de R&D et mieux répartir l'effort financier sur les produits en développement afin d'améliorer la productivité de ses laboratoires.

Elle devra également travailler en plus proche collaboration avec les gouvernements, les autorités de réglementation et la communauté sanitaire pour développer les médicaments dont les patients ont vraiment besoin, les tester aussi rapidement et efficacement que possible et fournir un service de santé plus holistique. Enfin, elle devra adapter ses stratégies de vente, de marketing et de fixation des prix à de nouveaux publics et de nouveaux marchés, démontrer que ses produits valent l'argent investi pour eux et reconstruire sa réputation en appliquant les standards éthiques les plus élevés. Nous allons détailler certains changements que nous croyons indispensables dans cette partie de notre étude.

Diplômes et changement

Le nombre de doctorats attribués dans les sciences de la vie a marqué un pallier ou à décliné aux États-Unis, au Royaume Uni et en Allemagne depuis la fin des années 1990. Réciproquement, il a été en augmentation continue en Asie. Les États-Unis dominent encore : ils comptent pour 22,5 % des 50.644 doctorats accordés dans les sciences physiques et biologiques en 2002 (l'année la plus récente pour laquelle des données globales sont disponibles). L'Union européenne comptait pour 37,2 % et l'Asie pour 18 %. Pourtant, les étudiants étrangers représentaient 32,3 % des doctorats en sciences physique et biologie qui étaient délivrés aux États-Unis, 28,5 % de ceux accordés au Royaume Uni et 15,7 % de ceux délivrés en Allemagne. Beaucoup de ces étudiants étrangers retournent dans leur pays d'origine lorsqu'ils sont diplômés.

La littérature scientifique publiée en dehors des centres scientifiques établis des États-Unis de l'Union européenne et du Japon est, de la même façon, en hausse rapide. Entre 1988 et 2003, le nombre d'articles publiés a augmenté de 466.000 à 699.000. La part des États-Unis a chuté de 38 % à 30 % pour cette période, alors que la part de l'Union européenne a augmenté de 28,9 % à 31,5 %. Les publications de la Chine ont augmenté d'un impressionnant 530 % et celles des 8 pays asiatiques (Corée du Sud, Inde, Indonésie, Malaisie, Philippines, Singapour, Taïwan et Thaïlande) de 235 %, propulsant leur part combinée dans le monde de moins de 4 % en 1988 à 10 % en 2003.

Accès à la recherche fondamentale

La Pharma devra commencer à étendre son périmètre pour identifier les recherches de base. Elle a traditionnellement fouillé la littérature scientifique pour trouver des pistes ou les acheter à des institutions académiques ainsi qu'à des sociétés de biotechnologies, mais cette approche perd progressivement sa viabilité.

La plupart des universités occidentales dans lesquelles la recherche scientifique est accomplie sont sous une pression intense pour commercialiser leurs découvertes. Entre 2000 et 2004, par exemple, il y a eu une augmentation de 70 % des brevets déposés par les principales institutions de recherches américaines (bien que le nombre de brevets accordés demeure à peu près identique)[103]. Les universités britanniques deviennent aussi plus intelligentes concernant la valorisation de leurs recherches. Elles ont connu un triplement du nombre de licences et des options et un doublement du revenu brut généré par les droits de propriété intellectuelle sur la même période[104]. Par conséquent, lorsque la recherche de base est disponible, cela coûte généralement plus à l'industrie.

Il en est de même pour le secteur des biotechnologies. Entre 2000 et 2005, le coût moyen d'un produit en phase de développement initial a été multiplié par 8 et la compétition pour les actifs est devenue tellement intense que les évaluations commencent à dépasser les chiffres enregistrés pour les accords de phase III d'il y a quelques années. De nombreuses sociétés de biotech s'attribuent aussi des droits plus favorables, sous la forme d'accords de promotion conjointe ou d'autres options, suggérant qu'elles sont prêtes à opérer la transition de la R&D pure à la commercialisation.

Le plus gros de la recherche scientifique réalisée en Occident l'est donc à des coûts prohibitifs mais la base de recherche est aussi en train de se déplacer à l'est – et la Pharma n'est pas dans une position suffisamment forte pour exploiter ces nouvelles sources de savoir **(cf. encadré, Diplômes et changement**[106]). La plupart des leaders de l'industrie essaie de s'établir en Asie. Wyeth a, par exemple, ouvert un centre pour le développement précoce avec l'Hôpital universitaire de l'Union de Pékin à Beijing[107]. Roche a installé une base de recherches au Parc de nouvelles technologies de Zhangjiang à Shanghai[108] et AstraZeneca prévoit de faire de même[109]. Au même moment, Novartis construit un centre de R&D de 83 millions $ à Suzhou, près de Shanghai et GlaxoSmithKline envisage aussi la réalisation d'un projet en Chine [110].

De la même façon, Eli Lilly, Novartis et GlaxoSmithKline ont tous créé des centres de recherches à Singapour[111]. Novartis s'est aussi lancé dans un nouveau partenariat en Indonésie pour la recherche clinique[112]. AstraZeneca a ouvert un laboratoire de R&D à Bangalore[113]. Et GlaxoSmithKline prévoit d'ouvrir un centre de support au développement des médicaments à Bombay avec la firme de logiciels indienne Tata Consultancy Services[114]. Mais ces investissements sont infimes comparés aux montants que la Big Pharma dépense en R&D à l'Ouest.

De plus, alors que la majorité des multinationales sont disposées à

étendre leur présence en Asie, peu s'intéressent à la recherche. Selon une enquête récente conduite par PricewaterhouseCoopers, 8 % seulement des sondés affirmaient être intéressés à faire davantage de recherche en Asie, alors que 50 % souhaitaient y augmenter leurs activités de vente et de marketing et que 25 % voulaient intensifier leurs activités de production dans la région[115].

Cela dénote une approche plutôt à court terme. Si la Pharma parvient à accéder à la recherche de base dont elle a besoin, elle devra soit s'implanter davantage en Asie soit mettre en œuvre des liens étroits avec les centres d'excellence scientifique de la région. Cela signifie, aussi, qu'elle devra dépasser les barrières de la langue et de la culture. Or l'expérience dans le secteur des technologies de l'information démontre que « suivre le troupeau » peut constituer une erreur coûteuse. De nombreuses parties de l'Inde manquent désormais des ressources qui ont conduit de nombreuses sociétés à s'y installer les premières et il est donc essentiel de bien choisir le lieu de son implantation.

La recherche pharmaceutique

Mais même si la Pharma peut accéder à une recherche de base de qualité, elle doit encore modifier sa façon de réaliser la R&D. Actuellement, de nombreuses sociétés se concentrent sur les recherches de nouvelles molécules avant d'avoir créé une image suffisamment précise de la pathologie de la maladie concernée et de la réponse physiologique provoquée. Cet angle de vue est trop restreint à un stade initial de développement de la recherche, et cela permet d'expliquer pourquoi le taux d'échec dans le développement est si élevé.

Nous croyons que, en 2020, les laboratoires qui auront le plus de succès seront ceux qui se concentreront sur une meilleure compréhension de la pathophysiologie de la maladie[116]. Ils étudieront la variabilité de la maladie en fonction d'une étiologie multifactorielle, les mécanismes sous jacents de la maladie et les cibles à la portée d'une intervention thérapeutique ainsi que les marqueurs pouvant être utilisés pour différencier les patients avec les mêmes symptômes cliniques mais souffrant d'affections biologiques différentes.

Les scientifiques utilisent couramment des informations publiques sur l'épidémiologie des maladies, les mécanismes biologiques et les cibles afin de formuler des hypothèses sur les chances de pouvoir modifier la progression de la maladie via une intervention pharmacologique. Ils utilisent ensuite des données internes provenant de modèles cellulaires in vitro ou in vivo sur l'animal pour réussir une validation limitée d'une cible spécifique et, lorsqu'ils ont établi un certain degré de confiance dans l'appréciation du rationnel pharmaceutique non clinique (CIR ou « confidence in rationale »), ils peuvent réaliser le premier criblage pour trouver la molécule qui peut interagir avec la protéine cible.

Une fois qu'ils ont identifié une série de leads (pistes), ils mettent un œuvre un programme complet pour leur optimisation et l'expérimentation, destiné à tester les propriétés physiques et toxicologiques de la molécule concernée. Ce n'est cependant qu'après plusieurs années que la molécule sera prête pour l'étude sur l'homme. Même à ce moment, les études cliniques initiales ne testent pas l'hypothèse centrale selon laquelle la cible possède un quelconque lien physiopathologique avec la maladie à étudier. Elles s'intéressent aux effets de la molécule sur l'organisme humain. Ce n'est pas avant la Phase II (entre cinq et sept ans après le premier criblage intense de la cible) que le CIR est réellement testé et il s'agit du point sur lequel la plupart des substances échouent, bien que certaines échouent à un stade antérieur de développement (**cf. Encadré La déchéance des molécules**)[117].

La clef pour réduire le temps et les coûts de développement induits par la recherche de nouvelles molécules consiste à tester les hypothèses étayant leur emploi chez l'homme le plus tôt possible tout en n'étant pas dangereux et à investir beaucoup plus afin de créer une approche plus holistique de la physiopathologie de la maladie et de l'épidémiologie avant de se lancer dans des programmes

La déchéance des molécules

Dans une récente analyse de 73 molécules qui ont échoué lors de la Phase III, 50% des échecs étaient dus au fait que l'efficacité des substances n'avait pas été prouvée. Les composés avec de nouveaux mécanismes d'action échouent deux fois plus fréquemment que ceux qui utilisent des mécanismes éprouvés. De telles études démontrent que l'industrie dépense d'importantes sommes d'argent pour développer des molécules dont l'impact pharmacologique n'a pas été suffisamment compris dans le détail au préalable.

de développement coûteux. Aujourd'hui, il est clair que la vraie source du capital intellectuel consiste en une solide compréhension de la maladie et que le processus de recherche ne peut plus être limité à une zone thérapeutique spécifique, un mécanisme de la maladie, une cible ou un mécanisme biologique.

Des recherches récentes indiquent qu'il existe, par exemple, huit mécanismes différents de maladie pour les diabètes de type II[118]. Pour développer un traitement au bénéfice des patients atteints d'un diabète de type II, il est par conséquent nécessaire de comprendre le contexte de la maladie, y compris :

- La nature et l'incidence des différents types de diabètes ;
- Si les huit mécanismes de diabètes peuvent faire l'objet d'une intervention thérapeutique ;
- Les cibles appropriées pour une intervention thérapeutique ;
- La faisabilité du développement des biomarkers pour identifier quels patients souffrent de quel diabète ;
- Les caractéristiques de sécurité des différents traitements possibles et ;
- La viabilité commerciale de ces traitements.

Une fois qu'il a obtenu une compréhension poussée de la pathophysiologie de la maladie, un laboratoire peut développer une molécule sonde et un biomarker pour un test précoce du CIR chez les êtres humains.

Cela génèrera une augmentation régulière et itérative du savoir concernant la relation entre l'intervention moléculaire et la pathophysiologie de la maladie, en même temps que cela permettra de créer un catalogue plus précis et sensible de biomarkers pour déterminer les sous-types de maladies, les sous-types de population de patients, la sécurité et l'efficacité. Lorsqu'il sera certain que le mécanisme d'action du marqueur fonctionne comme prévu (fondé sur les tests itératifs sur l'homme), le laboratoire pourra faire passer la molécule au stade du « développement » (**Cf. Schéma n°12**).

Certaines firmes de biotechnologies et organismes de recherche spécialisés utilisent déjà cette approche avec des bénéfices évidents pour accélérer leurs recherches, établir la viabilité commerciale de leurs molécules et réduire le taux de perte. La Big Pharma nécessite typiquement 40 mois et 25 millions $ pour établir la véracité d'un concept. A l'inverse, Chorus, l'unité de développement de médicaments créée par Eli Lilly, a juste eu besoin de 12 mois et de 2,7 millions $ pour montrer qu'un anticoagulant avec un nouveau mécanisme d'action marchait chez 74 patients[119].

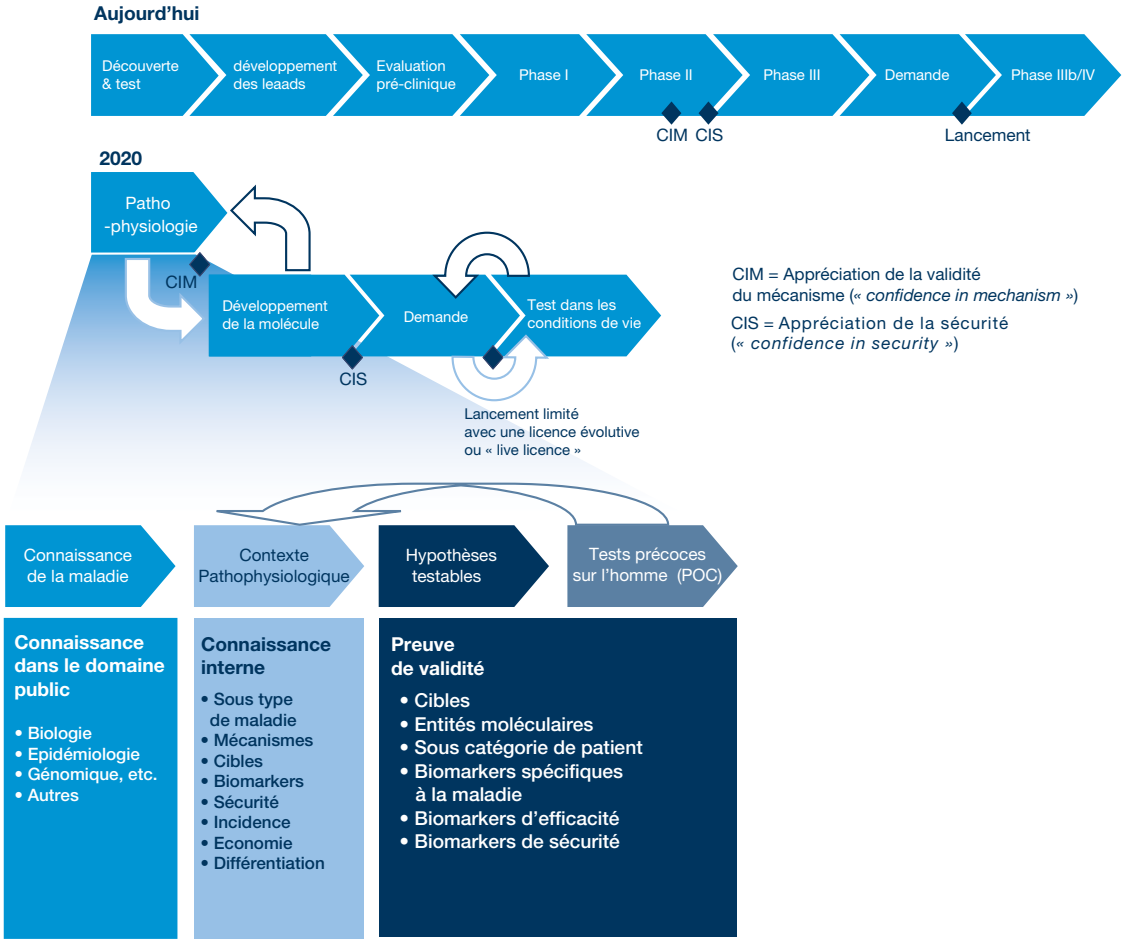
Nous pensons que la Pharma devrait suivre ces exemples, et que l'acquisition de la connaissance plus approfondie de la physiopathologie de la maladie devrait intervenir au début du processus de recherche. Une telle approche modifiera radicalement l'équilibre des risques en permettant à l'industrie de poursuivre de plus nombreux leads qu'elle ne peut aujourd'hui le faire avec une chance de succès grandement accrue.

Certaines des nouvelles technologies apparaissant aujourd'hui aideront aussi à intégrer les éléments provenant des sciences de la molécule et d'autres sources de savoir. Les Webs sémantiques vont, par exemple, permettre aux scientifiques de se déplacer d'une base de données à l'autre, d'analyser des formes disparates de données provenant de disciplines et d'organisations différentes et de connecter les données de la génomique, de la protéomique et de la métabonomique avec les données cliniques. Ces nouvelles technologies permettront aussi d'approfondir et de réutiliser les données d'anciens projets de recherches et d'études cliniques afin de générer des nouvelles hypothèses pouvant être testées[120].

La W3C Technology and Society Domain a aussi développé un prototype de tableau de bord de développement – le BioDASH ou Bio-tableau – qui connecte les informations relatives aux cibles biologiques et aux molécules avec les données de la biologie moléculaire de certaines maladies spécifiques[121]. Plusieurs grands laboratoires ont de même conduit des études pilotes et certains experts prédisent que l'utilisation des technologiques sémantiques pourrait être répandue d'ici à cinq ans.

Des standards communs pour les données seront évidemment nécessaires pour la mise en œuvre de telles technologies. Mais le Consortium pour les standards d'échange de données cliniques (« Clinical Data Interchange Standards Consortium ») a déjà développé plusieurs standards de données et d'autres sont en préparation. Ils incluent différents standards de codification ; la famille HL7 de standards pour réaliser les résumés de sortie, les résumés de dossiers médicaux et

Schéma 12 : Dans le futur du processus de R&D, un laboratoire pharmaceutique ne développera une molécule que lorsqu'il sera sûr que son mécanisme d'action fonctionne.



Source : PricewaterhouseCoopers

les feuilles de remboursement et le standard « Digital Imaging and Communications in Medecine », (DICOM) pour la transmission des images médicales[122].

D'autres avancées plus remarquables apparaissent, telles que des machines capables d'apprendre. « L'expérimentation autonome » comme elle est parfois appelée, permettra au final à la Pharma d'utiliser les techniques de l'intelligence artificielle pour conduire les cycles complets d'expérimentation scientifique, y compris pour la conception d'hypothèses permettant d'expliquer les observations, l'invention d'expériences pour tester ces hypothèses et la mise en œuvre physique de ces expérimentations à l'aide de robots de laboratoires (**cf. Encadré La route vers les scientifiques robotisés**)[123].

Pourtant, aussi crucial que paraissent ces nouvelles technologies pour faciliter la recherche biopharmaceutique, elles ne permettront pas de corriger les obstacles culturels auxquels doit faire face la Pharma et qui risquent de représenter des sources de blocages encore plus importants. La culture des plus grands laboratoires pharmaceutiques et le type de personnel qu'ils emploient les empêchent souvent d'être très innovants. Certains laboratoires sont encore attachés au modèle de recherche fondé sur les blockbusters et restreignent donc leurs priorités de recherche en conséquence. Même ceux qui ont abandonné l'idée d'une poursuite aveugle d'un blockbuster possèdent des processus de décision

La route vers les scientifiques robotisés

Adam, le scientifique robotisé conçu par les scientifiques de l'Université d'Aberystwyth, au pays de Galles, est un exemple d'expérimentation autonome. Le robot a réalisé une suite d'expériences simples sur différentes souches de levure, chacune d'elle ayant un gène en moins. Les données générées ont été analysées par une machine capable d'apprendre, fonctionnant en circuit fermé, afin de créer des hypothèses, identifier les plus vraisemblables et décider les expériences complémentaires devant être réalisées. Les informations ont ensuite été transmises au robot qui a réalisé les tâches nécessaires. Les performances du robot se sont avérées beaucoup moins chères et meilleures qu'une expérimentation conduite au hasard.

extrêmement complexes. Ils récompensent de plus les chercheurs pour avoir émis des molécules candidates aux études cliniques (dont la plupart semble être livrée juste avant la fin de l'année) plutôt que pour l'acquisition d'une information suffisante à déterminer si la molécule est viable ou pas.

Il est donc possible que de nouvelles structures émergent pour combler le vide. D'ici 2020 par exemple, des organisations spécialisées qui ne s'intéressent qu'aux mécanismes biologiques et à leurs preuves pourraient vendre leurs recherches, exactement comme les sociétés de biotech vendent aujourd'hui leurs molécules prometteuses. En réalité, du fait des défis culturels et organisationnels que l'industrie doit relever, il est même possible de se demander si les laboratoires pharmaceutiques constituent le bon endroit pour réaliser une telle tâche.

Le développement pharmaceutique

Le processus de développement, tout comme le processus de recherche, doit subir des changements majeurs pour réduire le temps et les coûts associés à l'introduction de nouveaux médicaments sur le marché. Comme le remarquait récemment le Dr Scott Gottlieb, Membre de la Commission pour les affaires scientifiques et médicales de la FDA, la méthode extrêmement empirique et statistique qui prédomine actuellement est inflexible. Elle réduit l'innovation et conduit à des essais « démesurément larges » qui produisent de l'information « sur la façon dont de grandes populations ayant des pathologies identiques ou similaires seraient susceptibles de répondre à un traitement. Mais les médecins ne traitent pas des populations, ils traitent des individus »[124].

Les médecins manquent bien entendu encore d'un grand nombre des outils diagnostics et des médicaments dont ils ont besoin pour traiter individuellement les patients puisque la « médecine stratifiée »[125] dépend de la capacité à identifier les patients qui sont les plus susceptibles de répondre à un traitement particulier – et sans une compréhension suffisante des multiples facteurs provoquant la maladie, il est impossible d'identifier un moyen de différencier les patients affectés de chaque sous catégorie d'une même maladie. Cependant, c'est bien là que les biomarkers ont déjà commencé à révolutionner le développement clinique et la pratique médicale à la fois.

Comme les auteurs d'un excellent article sur le sujet l'expliquent, développer des biomarkers pour opérer une stratification des patients atteints de maladies proches mais distinctes permettra à la Pharma de proposer différents traitements pour différentes couches de patients, de les tester sur les seuls patients affectés par ces maladies et donc de réduire à la fois le nombre et la taille des essais nécessaires à prouver leur efficacité. Cela aidera à réduire les temps nécessaires pour obtenir des critères de jugement lorsqu'un biomarker clinique se substituerait à des critères de jugement à plus long terme telle que la survie. Les auteurs estiment au final qu'un meilleur usage des biomarkers de sécurité et d'efficacité pourrait diviser par deux les coûts de développement[126].

Les traitements ciblés se réfèrent aussi à un modèle économique très différent des médicaments classiques. Le nombre potentiel de

patients qui peuvent être traités par de tels traitements est clairement plus faible que le nombre de ceux pour lesquels des thérapies de marché de masse peuvent être prescrites. Par définition toutefois, les traitements ciblés offrent des résultats cliniques supérieurs pour les affections concernées des sous-catégories de patients, pouvant donc générer des prix plus élevés et être adoptés plus rapidement. Les biomarkers eux-mêmes peuvent apporter des opportunités complémentaires pour créer de la valeur et leur utilisation, pour surveiller les progrès des patients, peut améliorer l'observance du traitement sur le long terme.

La combinaison des biomarkers et des médicaments aidera donc la Pharma à créer des traitements plus sûrs, plus efficaces à moindre coût. Les tests in silico augmenteront de même sa capacité à prédire la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments sur différentes populations de patients. La société américaine de sciences de la vie Entelos est l'une des figures de proue en ce qui concerne le domaine virtuel ; Entelos a créé des modèles mathématiques pour différentes maladies, y compris pour les maladies cardiovasculaires, l'asthme, l'obésité, le diabète et l'arthrite rhumatismale, qu'elle utilise pour mieux comprendre les maladies, identifier les cibles et tester les traitements potentiels[127].

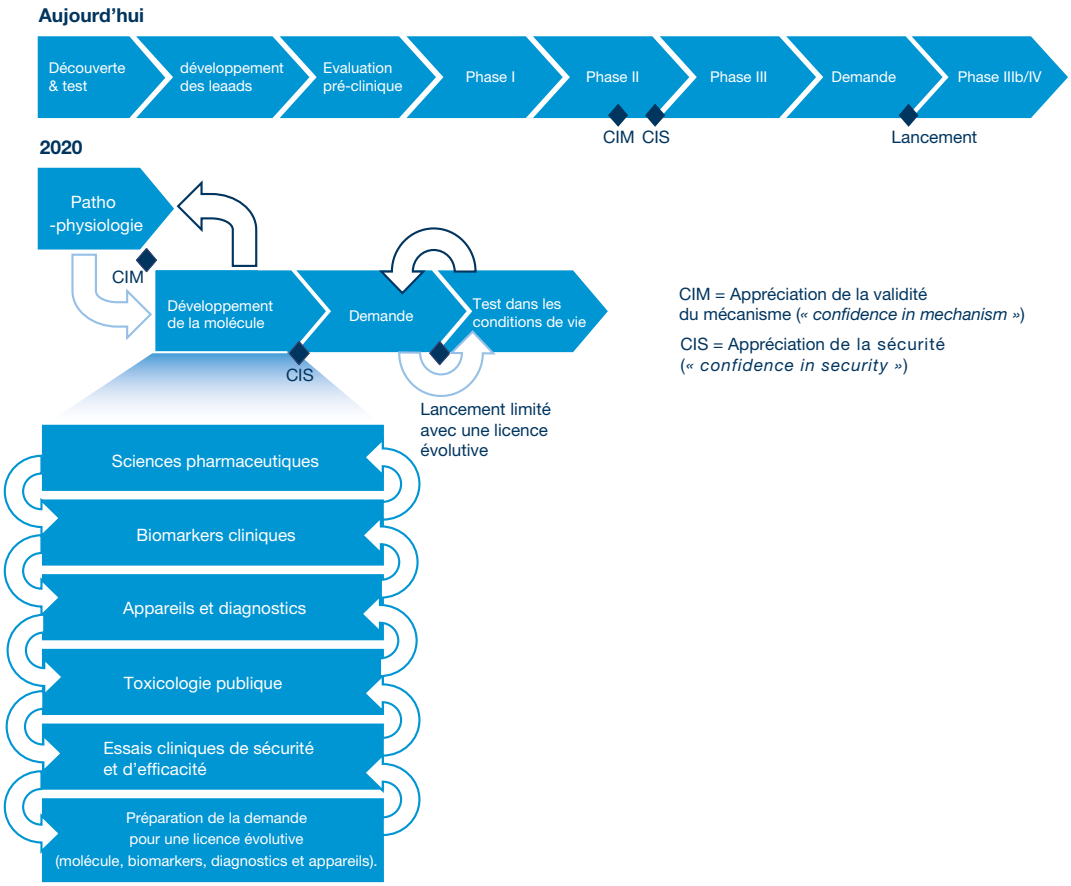
Enfin, les « soins intrusifs » - qui nécessitent le recours à des appareils de surveillance à distance des patients en temps réel, quelle que soit leur localisation – permettront à l'industrie de tester de nouveaux médicaments en dehors du cadre clinique. L'informatique intrusive en est encore à ses balbutiements et l'infrastructure nécessaire pour la mettre en œuvre demeure encore à développer en totalité. Mais, d'ici 2020, des appareils de surveillance portables et robustes ainsi que des réseaux sans fil au travers desquels les données collectées pourront être transférées seront en place (**voir encart «Les soins où je veux, quand je veux»**)[128]. Avec les DMP, « les cartes intelligentes » qui contiennent les détails des dossiers médicaux des patients (au même titre que les cartes de fidélité des magasins tracent leurs habitudes d'achat) et les technologies sémantiques pour relier les différents types de données, les soins intrusifs créeront un environnement quotidien équivalent à l'environnement contrôlé dans lequel se déroulent aujourd'hui les essais cliniques.

Tous ces changements faciliteront l'affinage du processus de développement. Un laboratoire commencera par définir le montant minimal et le type d'information nécessaire pour s'assurer d'une autorisation pour conduire des essais en continu d'un nouveau médicament[129]. Il réalisera ensuite une série de petits essais cliniques, très ciblés, à l'aide de simulations, de modèles et d'autres technologies pour être sûr qu'il appréhende l'efficacité et la sécurité du produit concerné avant de soumettre les données pertinentes à l'agence de réglementation adéquate, ce qui rendra l'approche traditionnelle du développement clinique en quatre phases redondante.

Si l'autorité de réglementation est satisfaite des preuves apportées, elle émettra une « licence évolutive » autorisant le laboratoire à mettre le médicament sur le marché sur une base très limitée. Le laboratoire pourra ensuite conduire des tests en continu de ce médicament sur un nombre réduit de patients (la plupart étant référés par des centres spécialisés ou des associations de patients). A chaque augmentation substantielle des preuves de la sécurité et de l'efficacité du médicament, l'autorité de réglementation étendra la licence à un nombre plus large de patients, une population différente de patients ou à des indications multiples (**cf. Schéma n°13**).

Ce processus présente plusieurs avantages. Il réduira encore davantage les coûts du développement clinique et permettra aux laboratoires pharmaceutiques de rentrer plus rapidement dans certains de leurs frais, les autorisant donc à facturer leurs nouveaux traitements à des prix moins élevés. Cela facilitera les tests pour la polypharmacie dans des populations plus larges et permettra de rapprocher les laboratoires du chevet du patient. En réalité, le point culminant du processus consistera finalement en l'intégration complète des essais cliniques à la pratique clinique comme cela commence déjà à arriver pour le traitement du cancer. Ainsi, un patient qui souffre du diabète et habite à Paris par exemple, pourrait automatiquement participer à des essais cliniques dans cette région, en même temps qu'un traitement lui serait prodigué. La participation à un essai clinique deviendrait en fait une partie du traitement normal.

Schéma 13 : le processus de développement dans le future sera plus affiné



Source : PricewaterhouseCoopers

Les soins où je veux, quand je veux

En 2020, des appareils portables ou implantés seront utilisés pour surveiller les patients où qu'ils soient. Certains de ces appareils fonctionneront en continu alors que d'autres prendront des mesures selon certains intervalles. Les marqueurs de substitution qu'ils rechercheront détermineront quel mode est le plus efficace : un appareil qui surveille la fréquence cardiaque d'un patient avec des antécédents d'atteintes cardiaques doit par exemple fonctionner en permanence, alors qu'un appareil qui scrute le taux de graisse dans le sang pour un patient qui a un taux de cholestérol élevé peut n'être qu'intermittent.

Les données générées par un patient seront transmises à un hub dans son centre médical, où elles seront filtrées électroniquement à l'aide d'algorithmes intelligents. Si les données s'écartent de certains paramètres prédéfinis, le patient sera contacté à l'aide d'un système de messagerie vocale automatique et il lui sera demandé de se rendre auprès de son centre. Si le patient ne répond pas et que les données suggèrent qu'il souffre d'un épisode aigu, le système contactera automatiquement le centre médical pour une requête immédiate de secours.

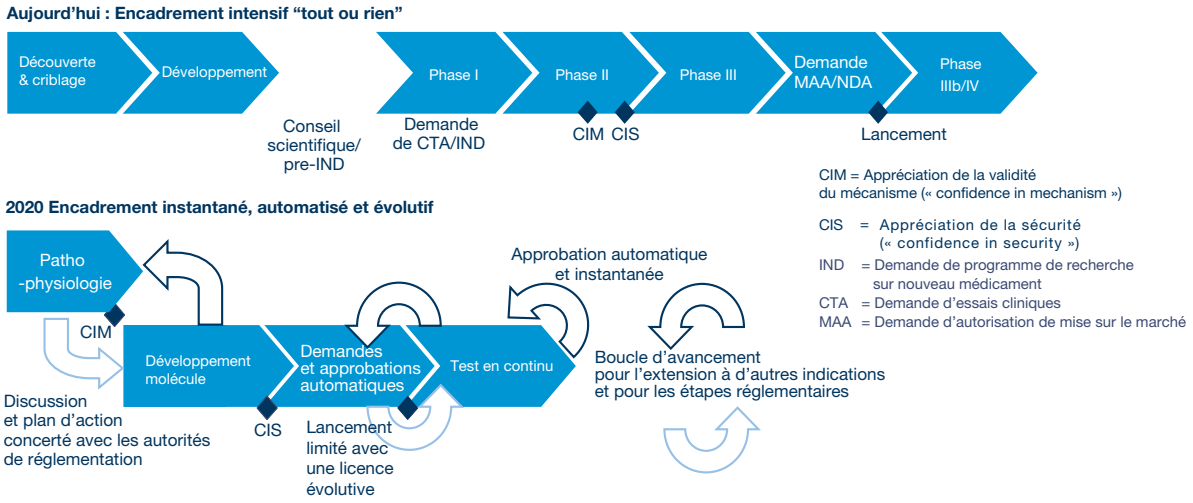
Règlementation

Il est clair que certaines des réformes que nous avons présentées dépendent de la volonté des pouvoirs publics, à l'instar des changements politiques et législatifs nécessaires pour amender n'importe quel secteur réglementé. Cependant l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) et la FDA ont déjà montré qu'elles étaient disposées à accorder des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour certains médicaments, sous réserve du respect de certaines obligations, y compris la réalisation d'essais en continu. L'EMEA a autorisé le recours à des autorisations conditionnelles pour les médicaments relatifs à des maladies orphelines et des traitements pour des maladies mortelles en avril 2006 par application du Règlement EC 507/2006[130] et la FDA a piloté le concept avec la Loi Prescription Drug User Fee (PDFUA) III.[131]

D'ici 2020, nous croyons que tous les médicaments autorisés le seront en temps réel, avec des licences évolutives dépendantes de la performance de multiples essais en continu, incluant des tests dans des populations spécifiques de patients et un calendrier prédéfini de revue de chaque série de résultats. Si les essais en continu confirment que le médicament est sûr et efficace, le laboratoire bénéficiera d'une extension de licence ou d'un permis spécial, tel qu'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments pédiatriques qui est déjà utilisée en Europe (les « PUMAs »), et il y aura donc une incitation à conduire davantage d'études. En d'autres termes, chaque médicament sur le marché aura un parcours prédéterminé, complètement automatique tout au long de son cycle de vie. Son développement sera un processus continu, qui ne s'achèvera pas avec son autorisation (**Cf. Schéma n°14**).

Mais dans la mesure où la réglementation encadrant les nouveaux médicaments et la façon dont ils sont autorisés deviennent plus complexes, les autorités publiques réclameront une collaboration plus poussée et attendront d'être régulièrement consultées à un stade de développement plus précoce. La FDA a déjà signalé sa détermination à devenir plus impliquée dans le processus de développement avec la « Critical Path Initiative » destinée à créer une nouvelle génération d'outils prédictifs destinés à améliorer la sécurité et l'efficacité[132]. De la même façon, l'un des buts de la feuille de route pour 2010 de l'EMEA consiste à faciliter la formation d'une « boite à outils pour le développement adéquat des produits, capable de traiter les

Schéma n°14 : En 2020, la R&D et la régulation des autorités publiques seront pleinement intégrées en continu.



Source : PricewaterhouseCoopers

goulets d'étranglement durant le développement des médicaments innovants »[133]. La Commission européenne et la Fédération européenne des industriels du médicament (EFPIA) ont aujourd'hui mis en œuvre l'Initiative pour les Médicaments Innovants, une coopération paneuropéenne destinée à produire des outils de développement de nouveaux médicaments[134].

Les critères d'acceptation vont devenir aussi de plus en plus difficiles et spécifiques. Les autorités de réglementation demandent de plus en plus de preuves non seulement de la sécurité et de l'efficacité des médicaments, mais aussi de leur avancée par rapport aux traitements comparables déjà disponibles. L'EMEA requiert parfois des « études comparatives » lorsqu'un traitement pharmacologique alternatif est disponible[135] et la FDA a récemment laissé entendre qu'elle n'approuverait les antalgiques sur prescription que s'ils correspondaient à un besoin médical non satisfait pour des patients qui ne possèdent pas d'autres solutions relativement plus sures. [136]

Plusieurs autorités ont simultanément commencé à développer des systèmes de détection plus sensibles et une attitude plus élaborée face à la gestion du risque. L'EMEA a, par exemple, lancé une nouvelle Stratégie Européenne de Gestion du Risque qui impose que tous les laboratoires fournissent des informations détaillées non seulement sur ce qu'ils savent, mais aussi sur ce qu'ils ignorent, des risques associés à tout médicament ou du processus de fabrication qu'ils soumettent à approbation. Il peut donc leur être imposé de développer des plans de minimisation du risque[137]. Un expert américain a aussi lancé un appel pour un nouveau cadre de détermination du risque qui tiendrait compte des variations individuelles (cf. Encadré **Ca devient personnel**). [138]

Ces changements dans la charge de la preuve seront accompagnés par une demande de plus grande transparence. Il sera, par exemple, imposé aux laboratoires de révéler toutes les informations relatives aux essais cliniques et aux tests en continu, fussent-elles défavorables, avec des sanctions financières pour tout laboratoire qui ne respecterait pas cette règle. Ils devront transmettre toutes les informations sur les produits par voie électronique, fournir des données sur les effets indésirables à un site Internet géré par un intermédiaire indépendant auquel les médecins prescripteurs pourront accéder. Ils devront supporter les examens complémentaires, sous la forme d'audits conduits par des tiers, de toutes leurs fonctions, de la R&D en passant par la vente et le marketing (**cf. Schéma n°15**).

L'EMEA tient déjà une base de données des essais cliniques conduits en Europe, que les acteurs intéressés peuvent facilement consulter. EudraCT, le nom du système, devient rapidement plus complet dans ce qu'il couvre et devrait finalement fournir une base pour une plateforme globale qui assurerait la transparence de toutes les données cliniques[139]. La MHRA a, de la même façon, étendu Sentinel, le système dématérialisé lancé en 2002 pour couvrir les demandes de licence et les rapports de sécurité des produits[140]. Les autres autorités

Ca devient personnel

Dans son nouvel ouvrage, *Overdose*, l'universitaire américain Richard A. Epstein affirme que, en se concentrant sur la réaction moyenne à un médicament pour étudier sa sécurité et son efficacité, les autorités de réglementation donnent trop d'importance au risque et ignorent les différences individuelles privant donc les patients de traitements efficaces. Il suggère que les autorités commencent par demander : Existe-t-il une fraction significative de cas dans lesquels les performances de la substance soumise à l'examen dépassent celles du placébo ? Si la réponse moyenne est bien en-dessous de celle du placebo et que la variation selon les individus est faible, il est probable que la réponse soit négative. Mais si la variation chez les individus est importante, ils doivent poser une seconde question : Que savons-nous des variations individuelles ?

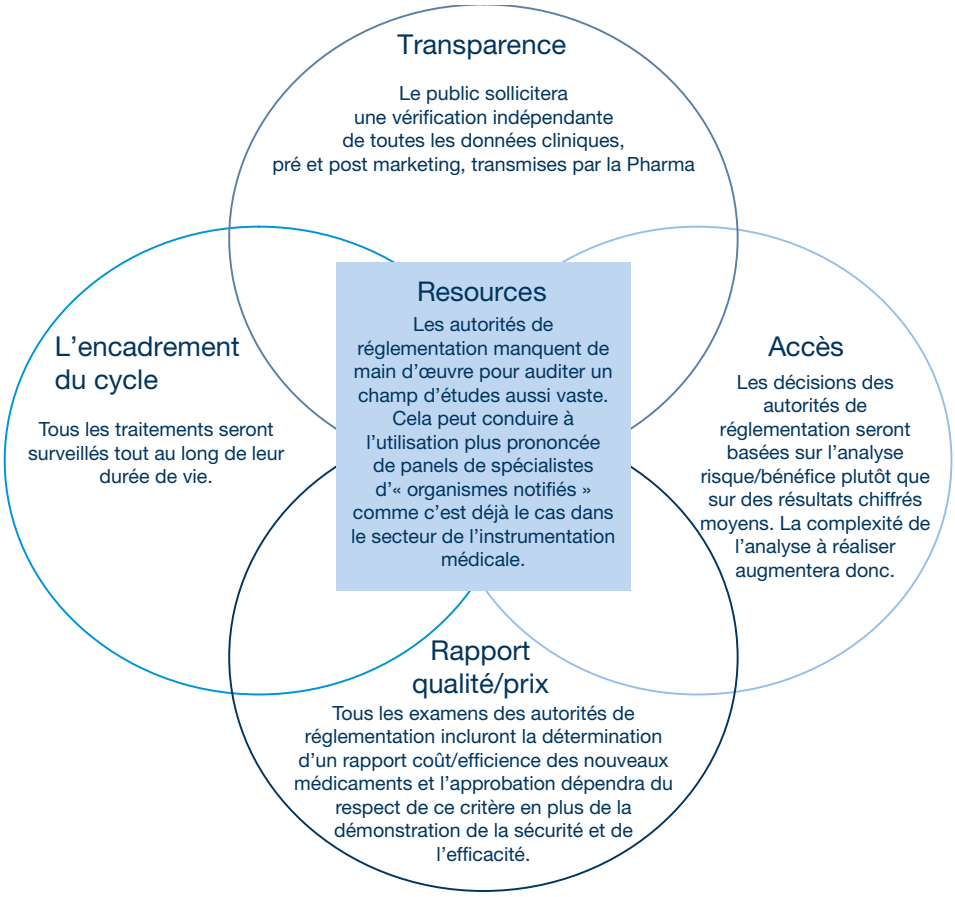
S'il n'y a que peu de connaissances sur ce point, le produit doit être interdit. Mais si un médecin prescripteur peut faire une estimation intelligente de la situation d'un patient dans le spectre des variations individuelles (au travers d'un profilage génétique ou de toute autre source d'informations), le médicament doit être approuvé. En d'autres termes, une partie du poids de la réglementation doit être transférée en aval au médecin afin de permettre aux patients de recevoir des traitements qui fonctionnent pour eux alors même qu'ils sont inefficaces pour de nombreux autres patients.

de réglementation de l'Union européenne sont susceptibles de suivre ces traces.

La FDA étudie aussi les façons de créer un processus de soumission entièrement dématérialisé et elle a construit une plateforme électronique pour le partage de l'information de recherche clinique[141]. Le Dr Mark McClellan, un ancien membre de la Commission de la FDA, a récemment appelé à la création d'une base de données reliant les réclamations des organismes payeurs publics et privés américains afin d'améliorer la pharmacovigilance. Il affirme qu'une telle base de données permettrait de cibler plus précisément les études dans la vie réelle, de collecter des informations concernant les signes de sécurité plus efficacement et de mieux déterminer les modes d'utilisation. [142]

Dans le futur, de nombreuses agences partageront de telles données de sécurité et d'efficacité afin d'avoir une vision plus large de l'action des différents médicaments. En réalité, en 2020, de telles données seront même gérées dans une base de données globale accessible à n'importe quelle autorité de réglementation. Plusieurs agences nationales et régionales ont déjà commencé à collaborer. En septembre 2004 par exemple, la FDA et l'EMEA ont lancé le programme « Conseil Scientifique Commun » (« Joint Scientifique Advice »), un forum pour travailler ensemble afin de fournir aux laboratoires des éléments durant le processus de développement et, ainsi, éviter

Schéma n°15 : De nouveaux processus et organisations seront nécessaires pour auditer



Source : PricewaterhouseCoopers

la répétition inutile d'essais ou l'utilisation de méthodologies de tests différentes. [143]

Avec la mondialisation de la R&D et des marchés, ainsi que le transfert croissant de la production pharmaceutique vers les pays en voie de développement, l'importance des autorités de réglementation des pays de l'E7 grandit aussi. Les pays membres de l'Association des Pays du Sud Est asiatique (l'ASEAN) ont déjà bouleversé les systèmes de réglementation de la côte Pacifique avec un plan de travail spécifiquement construit pour leurs patients. Ils mettent en place un ensemble de documents communs pour les demandes d'agrément pharmaceutique, le contrôle et la codification des Bonnes Pratiques de Fabrication (les « BPF »). [144]

La conclusion logique d'une telle coopération consiste, bien entendu, à créer une autorité unique en charge de la réglementation pharmaceutique, bien qu'une telle possibilité demeure hypothétique, ne serait-ce que pour des raisons liées à la fierté nationale. Il est néanmoins possible qu'il existe, en 2020, un système global de réglementation administré par des agences nationales ou fédérales chargées de vérifier que, dans leurs domaines respectifs, les nouveaux traitements satisfont aux besoins des populations de patients. L'investissement initial nécessaire à la création de l'infrastructure technologique serait important, mais un tel système aiderait à réduire la spirale des coûts du respect de la réglementation.

La chaîne d'approvisionnement (« Supply chain »)

La mondialisation aura aussi un impact profond sur la chaîne d'approvisionnement de la pharmacie. Puisqu'un volume croissant de la R&D va migrer en Asie, l'industrie devra gérer des ressources plus éparpillées. De même, comme les marchés des pays en voie de développement croissent, s'enrichissent et deviennent susceptibles de bénéficier d'une plus grande variété de médicaments, et comme la mobilité accroît le risque pandémique, elle devra construire une chaîne d'approvisionnement plus globalisée, évolutive et sure.

La mondialisation exacerbera certainement l'incidence du commerce parallèle et de la contrefaçon. Environ 4,2 milliards € (5,7 milliards $) de médicaments (à prix d'usine), sont déjà réimportés rien qu'en Europe[145]. La contrefaçon est de même en hausse : la FDA estime que 10 % des médicaments vendus dans le monde sont des contrefaçons, et le problème est encore plus aigu dans les pays en voie de développement. Plus de la moitié des traitements anti-malaria vendus en Afrique pourraient être des faux. [146]

L'expansion géographique de la chaîne d'approvisionnement rendra donc tout cela plus difficile à gérer, au même titre que d'autres changements qui commencent aujourd'hui à se mettre en place. Le nombre de produits que les laboratoires fabriquent va augmenter au fur et à mesure qu'ils élargissent les paris sur investissements et que certains d'entre eux réussissent. La nature des produits qu'ils fabriquent va se diversifier, avec l'avancée des combinaisons thérapeutiques, des biomarkers, des diagnostics, et des traitements ciblés pour les patients affectés de sous-catégories de maladies. Les technologies utilisées pour produire certains de ces traitements vont devenir encore plus complexes.

Les produits biologiques sont particulièrement difficiles à produire et à transporter, parce qu'ils sont plus fragiles que des petites molécules et plus sujets à des impuretés dans le processus de fabrication. Parmi les nouveaux médicaments qui seront lancés sur le marché, nombreux sont ceux qui utiliseront aussi des technologies innovantes de délivrance comme des implants contrôlant la délivrance ainsi que des pharmacophores. Ces technologies sont beaucoup plus complexes que les inhalateurs, les patches transdermiques, et les endoprothèses enduites de médicaments qui prévalent aujourd'hui. Le processus de fabrication devra donc devenir plus flexible, avec différentes voies de fabrication pour différentes sortes de produits.

Il devra aussi devenir bien plus robuste. Par ses BPF actuelles, la FDA a, pour le XXIe siècle, réclamé la mise au point de procédés de fabrication efficaces et peu coûteux susceptibles d'améliorer la qualité des produits et leurs performances ; les spécifications des produits basées sur la compréhension mécanique des modes d'action des différentes formulations et processus de fabrication sur la performance du produit ; et une assurance en continu sur la qualité[147]. Plusieurs Etats américains ont aussi voté des lois relatives à l'origine des produits (traçabilité) alors que de

nombreux autres réfléchissent à de telles législations[148]. Ces législations s'appliqueront au final à tout partenaire commercial dans la chaîne mondiale d'approvisionnement, y compris aux producteurs de matières premières pharmaceutiques.

Pour résumer, la Pharma devra apprendre à fabriquer un nombre croissant de produits dans un environnement de plus en plus difficile, en comptant sur des ressources qui sont davantage éparpillées géographiquement. Elle devra le faire alors que les coûts de production vont être soumis à une pression plus intense. La chaîne d'approvisionnement est aujourd'hui orientée vers la production de blockbusters au profit de larges populations mais lorsque les médicaments vont perdre leur protection brevetaire, les économies d'échelle qu'ils génèrent diminueront. De plus, l'industrie souffre déjà de surcapacité, avec un taux d'utilisation de certaines usines inférieur à 50%. De nombreux laboratoires devront ainsi vendre leurs actifs de production ou trouver de nouveaux moyens de les exploiter.

A quoi ressemblera donc le processus de production du futur ? Nous croyons que, d'ici 2020, certains traitements seront « préparés à la commande » plutôt que « produits à l'avance », à l'aide des techniques de fabrication optimisées (lean manufacturing) apprises de l'industrie automobile. Les nouvelles technologies joueront aussi un rôle nettement plus important. La simulation et les outils d'analyse de données accélèreront le transfert du développement à l'industrialisation. Les processus de tomographie et les systèmes de caméra haute-fréquence fourniront une meilleure compréhension des flux . Des capteurs intégrés surveilleront en continu les paramètres de performance et de qualité de chacun des processus de fabrication. Ils assureront ainsi la qualité des médicaments qui sont fabriqués et généreront les données nécessaires à l'amélioration de la production.

Cependant, dans la mesure où beaucoup de laboratoires pharmaceutiques manquent des compétences nécessaires pour gérer les opérations clefs en mains et réaliser les opérations de production spécialisées, ils pourraient décider de recourir à l'externalisation vers des sous-traitants de l'essentiel de leur production. En retour, cela nécessitera une plus grande collaboration. Au lieu de traiter de telles sociétés comme des fabricants à façon, ils devront les traiter comme des partenaires stratégiques pour toute la durée de vie du produit. Ils devront aussi travailler en plus étroite relation avec leurs clients, les vendeurs et les services de logistique pour créer des chaînes d'approvisionnement pouvant être rapidement reconfigurées si les conditions de marché sont modifiées.

Le processus de distribution devra aussi subir des changements majeurs. L'industrie s'est traditionnellement appuyée sur les grossistes pour distribuer ses produits, mais la prolifération des services de transports J+1 peu onéreux a rendu possible l'expédition des médicaments directement aux pharmacies, permettant ainsi aux laboratoires de réduire leur stock, de contrôler les pertes de produits plus efficacement et diminuer leurs coûts de livraison.

Les circuits utilisés par la Pharma pour atteindre le marché commencent aussi à se fragmenter puisqu'un nombre croissant de sociétés finance des services spécialisés d'aide aux patients qui prennent des traitements spécifiques. Aux Etats-Unis par exemple, certaines firmes fournissent un service global de médicaments, comportant l'éducation du patient, la surveillance, les conseils, les aides à la prise de médicament, les conseils de nutrition, et le suivi des compétences cognitives et motrices, etc.

D'ici 2020, la plupart des laboratoires pharmaceutiques utiliseront ce modèle, pas seulement pour distribuer des médicaments spécifiques, mais aussi pour distribuer un nombre croissant de traitements contre les maladies les plus communes, créant ainsi une relation plus intime avec les patients. Le rôle de « l'intermédiaire » habituel sera donc en déclin, bien que

L'officine automatisée

En 2020, le traitement des ordonnances pour la plupart des médicaments prescrits par les généralistes sera pleinement automatisé. Le médecin écrira la prescription, vérifiera les critères de remboursement et téléchargera l'ordonnance sur la carte de santé intelligente du patient ou vers son compte de courrier électronique selon ses préférences. Le patient devra alors transmettre la facture à une pharmacie en ligne qui vérifiera son identité en utilisant un appareil de biométrie sur Internet et enverra le traitement à l'adresse communiquée. Autre possibilité, le patient se rendra à son centre commercial local et insèrera sa carte intelligente dans un distributeur automatique qui authentifiera son identité et dispensera le traitement.

certains grossistes puissent décider d'étendre leur rôle en fournissant aussi des services. Pourtant, la chaîne d'approvisionnement restera responsable de commissionner ces services et s'assurera qu'ils sont délivrés selon des standards conformes aux spécifications du fabricant – une transition qui permettra en fin de compte de transformer ces services en source de revenus et de différentiation plutôt qu'en centre de coût.

La façon de distribuer les médicaments évoluera aussi. Les traitements ciblés et les autres traitements des spécialistes seront répartis directement aux patients ou aux fournisseurs de soins, alors que les simples traitements des généralistes seront dispensés électroniquement (cf. Encadré, L'officine automatisée). En retour, cela permettra de réduire les coûts et libérer les pharmaciens de détail, auparavant occupés à dispenser ces médicaments, pour réaliser des activités à plus forte valeur ajoutée comme le conseil des patients et leur surveillance.

De plus, tous les médicaments seront tracés par le recours à des technologies comme l'étiquetage ADN et la « poussière intelligente ». Ces deux technologies sont encore très immatures mais elles possèdent des applications potentielles dans le combat contre la contrefaçon. L'étiquetage ADN pourrait fournir un mode de reconnaissance des empreintes des protéines et d'identification de leur lieu de production si les difficultés relatives à la sélection d'une partie de l'ADN, qui n'affecte pas la performance de la protéine, pouvaient être résolues. La « poussière intelligente » de minuscules grains capables de se rassembler et se connecter les uns aux autres afin de créer un réseau et de communiquer des données au travers de celui-ci – pourrait être utilisée pour tracer la position de tous les produits présents sur n'importe lequel des réseaux en temps réel, puis transmettre les informations portant sur les vibrations, la température et la lumière.

La vente et le marketing

Alors que la chaîne d'approvisionnement s'étend pour accueillir un nombre plus important de médicaments et de marchés, les processus de ventes et de marketing deviendront plus concentrés. Les laboratoires pharmaceutiques devront faire porter la plupart de leurs efforts sur les régulateurs, ainsi que sur les organismes payeurs, qui sélectionnent de plus en plus les médicaments prescrits (cf. Schéma n°16). De plus, certaines de ces autorités de réglementation compareront leurs évaluations. En septembre 2006, la Commission européenne a lancé le Forum Pharmaceutique qui a pour but, entre autres choses, de partager l'information sur l'efficacité relative de médicaments comparables, leur prix et leur remboursement[149]. En 2020, une agence paneuropéenne unique pourrait remplacer les organisations nationales comme NICE.

Les enjeux vont donc continuer de croître, et les succès grâce auxquels les laboratoires peuvent réaliser des ventes importantes dépendront de leur capacité à différencier leurs médicaments de ceux présentés par leurs concurrents, démontrer leur rapport qualité/prix et contribuer par-dessus tout à l'amélioration de la santé humaine. De nombreuses firmes chercheront donc à améliorer leur offre en finançant les services comme la surveillance de l'observance, la livraison à domicile ou la gestion de la maladie.

Ces évolutions de marché rendront progressivement caduc le modèle traditionnel de vente de médicaments. Les laboratoires pharmaceutiques remplaceront leurs importantes forces de ventes par des gestionnaires de grands comptes et des conseillers spécialisés capables de gérer les appels d'offres. Dans les marchés actuellement saturés d'équipes de visiteurs médicaux comme aux Etats-Unis, il y aura nettement moins de visiteurs médicaux, alors que la demande augmentera les besoins en gestionnaires de grands comptes et en spécialistes des économies en voie de développement.

Certaines sociétés pourraient même se grouper pour vendre des « lots » de médicaments, y compris des traitements de marque, des génériques et des produits OTC, pour des segments spécifiques de patients. Il en serait ainsi, par exemple, des lots de médicaments ciblant les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires qui peuvent inclure une statine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique, des acides gras Oméga-3, des anticoagulants et de l'aspirine. L'industrie des services financiers fonctionne déjà selon un tel modèle, avec des conseillers financiers liés qui peuvent, dans certaines circonstances, commercialiser les produits d'autres prestataires. Mais que différents laboratoires décident de joindre leurs forces ou non, la consolidation des équipes de vente et du processus de marketing devrait permettre à

l'industrie de réduire ses coûts pour redéployer l'argent économisé vers la R&D ou la fourniture de nouveaux services à valeur ajoutée.

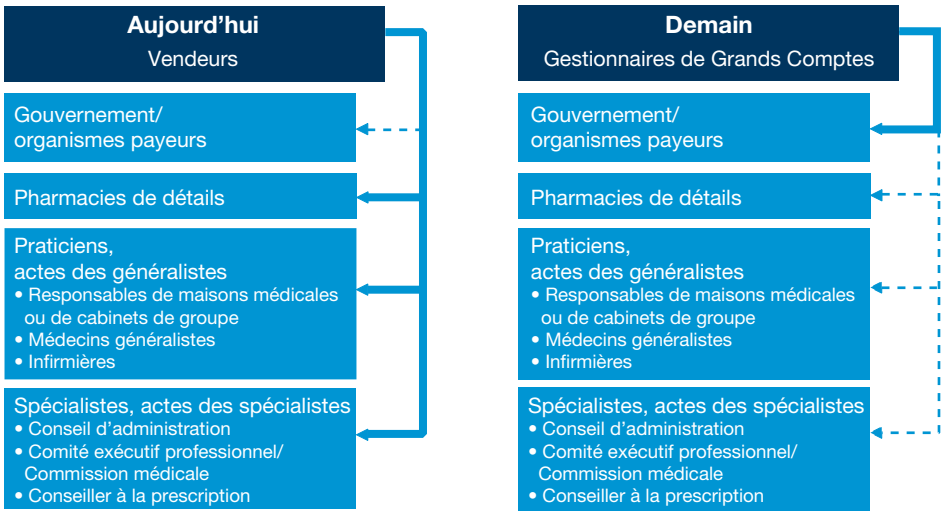
Les patients joueront aussi une grande part dans l'équation de vente et de marketing, puisqu'ils auront à leur charge une part croissante de leurs propres frais de santé. Le lien entre ce qu'ils dépensent et les soins reçus va devenir progressivement plus clair, et certains patients pourraient être disposés à payer plus pour des assurances qui leur offriraient un accès à davantage de thérapies.

De nombreux laboratoires pharmaceutiques devront par conséquent faire plus d'efforts pour atteindre les patients. L'accent croissant mis sur la promotion du bien-être au lieu de la gestion de la maladie, leur fournira de nouvelles opportunités pour le faire – lesdites opportunités étant considérées plus acceptables que la publicité directe aux consommateurs qui a, pour sa part, généré une mauvaise couverture médiatique. Les organismes de paiement des soins devront de plus en plus récompenser les patients ayant des habitudes saines et pénaliser les autres. La Pharma peut alors jouer un rôle majeur dans l'aide aux patients en fournissant des produits et des services qui encouragent des comportements sains.

Elle peut aussi offrir une aide sous la forme d'une meilleure littérature, plus complète. Avec la perte du monopole médical de nombreux actes fournis par les généralistes et le transfert d'un nombre croissant de médicaments, certains pouvant être assez puissants, vers le statut d'OTC, les patients requerront une information claire, précise et objective sur les traitements qu'ils prennent et sur la façon de gérer leur état en cas d'affection par une maladie chronique. A nouveau, la Pharma peut apporter une contribution de poids en fournissant l'accès à une telle information sur papier ou en ligne. En se rapprochant des patients, elle peut aussi regagner l'estime qui était auparavant la sienne.

Le processus de vente et de marketing doit donc subir de profondes modifications. Le processus de détermination du prix changera encore plus radicalement. Nous avons déjà évoqué comment, avec la surveillance accrue des résultats, le prix que tout médicament exige sera basé sur sa performance. L'avènement des licences évolutives tributaires des tests en continu plus poussés aura aussi un impact énorme. Il sera presque certainement attendu de l'industrie qu'elle fixe le prix selon une échelle mobile, avec des augmentations de prix liées aux extensions de licence et aux quotas de patients pour lesquels le traitement peut être prescrit. Si elle veut démontrer la vraie valeur de ses produits, elle devra aider le personnel soignant à distinguer les personnes qui sont réceptives aux traitements pour lesquelles il conviendra d'augmenter le taux d'observance et d'autres pour lesquelles il conviendra de prescrire d'autres traitements.

Schéma n°16 : Les laboratoires pharmaceutiques feront porter la plupart de leurs efforts de marketing sur les autorités encadrant le secteur et les organismes payeurs, qui déterminent les médicaments prescrits.



Source : PricewaterhouseCoopers

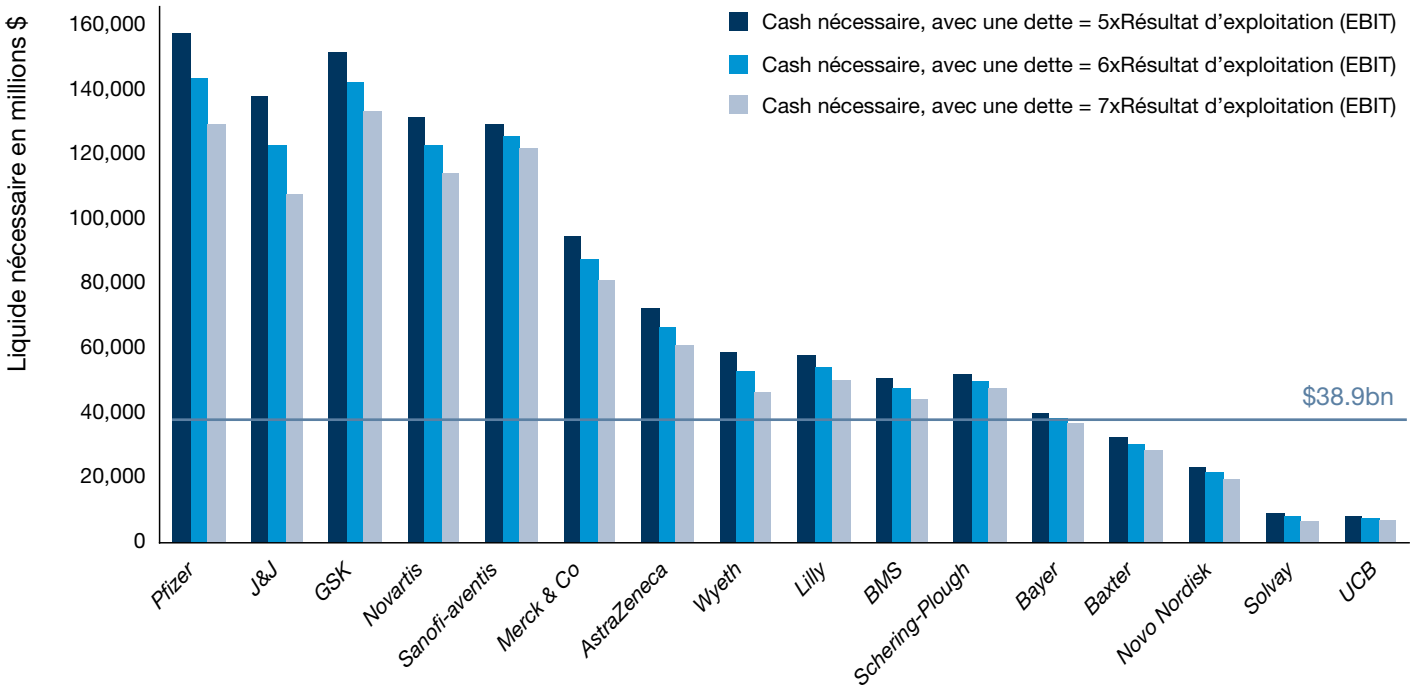
Conclusion

D'ici 2020, le contexte dans lequel la Pharma opèrera sera très différent de celui d'aujourd'hui. L'un des motifs récurrents de tous les changements que nous avons décrits est la mondialisation : la mondialisation des marchés puisque la demande pour les médicaments augmente dans les pays en voie de développement ; la mondialisation de la R&D dans la mesure où une part croissante de la R&D se déplace vers l'Asie ; la mondialisation de l'encadrement juridique du développement de nouveaux médicaments dès lors que les agences nationales et fédérales collaborent ; et la mondialisation de l'information puisque les organismes payeurs partagent les données sur les performances cliniques et financières des médicaments.

La mondialisation va augmenter les risques auxquels la Pharma doit faire face. Si un produit échoue sur un marché par exemple, il risque bien d'échouer sur tous les marchés. Mais cela créera aussi des opportunités pour des économies considérables. Les plateformes globales d'informatique, la standardisation des processus, les exigences provenant d'un encadrement globalisé et les efforts marketing mondialisés permettront à l'industrie d'éliminer les inefficiences et de réduire ses coûts.

Si la Pharma veut continuer à prospérer dans son nouvel environnement, elle devra toutefois réaliser des changements radicaux tout au long de la chaîne de valeur. Les équipes de management en place devront réagir rapidement. La désintégration du mode traditionnel de fabrication et de vente des médicaments pourrait alimenter d'autres séries de fusions et acquisitions, très différentes dans leur nature de celles qui sont survenues il y a quelques années. Un grand

Schéma n°17 : Combien de cash un fonds d'investissements devra t-il payer pour acquérir l'un des principaux laboratoires pharmaceutiques ?



Source : PricewaterhouseCoopers
Note : Les autorités de réglementation financière du Royaume Uni ont récemment noté que le ratio de dette moyenne sur le chiffre d'affaires pour les cinq plus larges transactions en 12 mois jusqu'à Juin 2006 était de 6,41. Nous avons donc calculé la trésorerie nécessaire pour réaliser en LBO une acquisition d'un des principaux laboratoires pharmaceutiques avec une dette comprise dans un multiple de 5 à 7 des résultats d'exploitation avant intérêts et impôts (EBIT).

laboratoire pourrait par exemple en racheter un autre pour ne garder que les actifs qu'il veut conserver. Les fonds d'investissements et les « hedge funds » pourraient aussi jouer un rôle significatif dans le remodelage du secteur.

Les fonds d'investissements ont montré un intérêt relativement réduit pour la Pharma jusqu'à aujourd'hui. Ceci reste notamment dû au fait qu'ils préfèrent généralement investir dans les sociétés avec des actifs corporels et générant des cash flow réguliers alors que la Pharma, basée sur la recherche, gère essentiellement des actifs incorporels et des cash flows de plus en plus cycliques, sans compter que leur capitalisation boursière élevée a laissé tous les laboratoires en dehors de l'écran radar, sauf les plus petits.

Un certain nombre de fonds a pourtant testé la température. En 2005 par exemple, un consortium d'investisseurs financiers spécialisés a acheté Warner Chilcott, laboratoire de médicaments spécifiques, pour 3,1 milliards $[150]. En décembre 2006, Nycomed (détenu par Nordic Capital et CSFB Alternative Capital) a acquis la division pharmaceutique d'Altana pour 4,8 milliards € (6,5 milliards $)[151]. On estime que plusieurs fonds d'investissements ont fait des offres lorsque Roche a vendu sa division OTC mi 2004, même si Bayer l'a finalement emporté.

Il est clair que les sommes impliquées pour de telles transactions sont très faibles comparées aux sommes nécessaires pour acquérir un des principaux laboratoires, mais les fonds d'investissements grossissent rapidement et deviennent plus gourmands. En décembre 2006, David Rubenstein, co-fondateur de The Carlyle Group, a prédit qu'il y aurait une affaire à 100 milliards $ dans les deux ans[153]. Deux mois plus tard, Blackstone a arraché la plus importante acquisition avec un effet de levier jamais réalisé lors de l'acquisition d'Equity Office Properties Trust pour 38,9 milliards $[154]

De ce fait, au moins l'un des 13 laboratoires composant la galaxie de la Big Pharma est donc déjà à portée de main des plus grands conglomérats, bien que les géants comme Pfizer, Johnson & Johnson et GlaxoSmithKline pèsent encore trop lourd pour être atteints (**cf. Schéma n°17**)[155]. Nous pensons donc qu'il est très probable qu'un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques principaux tomberont entre les mains des fonds d'investissements dans les 13 prochaines années – et lorsqu'il s'agit de restructurations radicales, les fonds d'investissements ne tergiversent pas.

D'un certain point de vue, il est pourtant indifférent de savoir qui tient les rênes. La Pharma ne peut pas tout faire elle-même. Elle ne peut former une nouvelle génération de chercheurs que pour autant qu'il y ait des chercheurs à former. Pas plus qu'elle ne peut fabriquer les médicaments dont les gens ont besoin sans l'aide de la société, et il serait malhonnête de prétendre l'inverse. Nous ne pouvons attendre des organismes caritatifs et des philanthropes qu'ils financent la recherche nécessaire au développement de nouveaux traitements.

De nombreux changements relativement faibles feraient pourtant une différence considérable. Investir dans des laboratoires de science à l'école et dans le recrutement de professeurs spécialisés, donner à la science une place plus importante dans le cursus scolaire encourageraient davantage les élèves à étudier les sciences à l'université, créant ainsi un réservoir de chercheurs plus large sur lequel l'industrie pourrait compter. Modifier les lois sur les brevets afin de reconnaître la valeur à long terme de la recherche, récompenser plus généreusement le développement des vaccins et des remèdes et faire la preuve d'un réel engagement en faveur de la prévention seraient aussi utiles à l'industrie pour consolider les efforts employés au décodage des bases moléculaires des maladies : certainement l'un des plus grands et plus utiles défis intellectuels qui attend le monde. ■

Remerciements

Nous aimerions remercier les nombreuses personnes de PricewaterhouseCoopers qui nous ont aidés à élaborer ce rapport, y compris les membres de Groupe de Consultants macroéconomique et le Groupe de Recherche et d'analyses qui ont contribué à notre recherche.

Nous aimerions aussi exprimer notre reconnaissance pour les informations et idées que nous recevons de nos clients, et notre gratitude particulière envers les consultants externes suivants qui ont si généreusement donné leur temps et leurs efforts pour ce projet.

Rob Arnold, Consultant indépendant

Dr David Chiswell, Président de Nabriva Therapeutics, ancien PDG de Cambridge Antibody Technology et ancien Président de la BioIndustry Association

Dr Nick Davies, Directeur Senior, Strategic Management Group, Pfizer Global Research and Development

Greg Ernest, Principal, ZS Associates

Dr Tony Felton, Directeur medical de Clinovia

Dr Brian Gennery, ancien directeur du Clinical Research Centre, University of Surrey School of Biomedical and Molecular Sciences

Professor Peter Hutton, Professeur d'anesthésie, University of Birmingham, et Consultant anesthésiste, University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust

Dr John Murphy, Analyste Pharmacie Europe, Goldman Sachs

Dr David Roblin, Vice-President, Directeur de la R&D Clinique, Europe, Pfizer

Les opinions exprimées ici sont personnelles et n'engagent pas l'organisation représentée par les individus concernés.

Références

1. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, *World Population Prospects: The 2004 Revision*, consulté le 26 avril 2007, http://esa.un.org/unpp
2. Ministère de la santé britannique, Medicines and Older People: Implementing medicines-related aspects of the NSF for Older People, mars 2001, consulté le 26 avril 2007, http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/06/72/47/04067247.pdf
3. Trustees of Columbia University, A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Countries, consulté le 26 avril 2007, http://www.earthinstitute.columbia.edu/news/2004/images/raceagainsttime_FINAL_0410404.pdf
4. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2007, 2007, consulté le 26 avril 2007, http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf
5. US National Institute of Allergy and Infectious Diseases, The Problem of Antimicrobial Resistance, Avril 2006, consulté le 26 avril 2007, http://www.niaid.nih.gov/factsheets/antimicro.htm
6. Rowan Hooper, Chronic fatigue is not all in the mind, *New Scientist* 21 Juillet 2005, consulté le 26 avril 2007, http://www.newscientist.com/channel/health/mg18725093.700-chronic-fatigue-is-not-all-in-the-mind.html
7. Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), Climate Change 2007 : The Physical Science Basis, février 2007, consulté le 26 avril 2007, http://www.ipcc.ch/SPM2feb07.pdf
8. Andrew Jack, Climate change bites: How rising temperatures are taking a toll on human health, *Financial Times* 25 avril 2007, éd. Europe 1, p. 9.
9. The Center for Health and the Global Environment, Harvard Medical School, Climate Change Futures: Health, Economic and Ecological Dimensions, Novembre 2005, consulté le 26 avril 2007, http://www.climatechangefutures.org/report/index.html
10. Dominique Charron, Climate change & infectious disease: Public health implications. Présentation réalisée lors de la Conférence Special Topics in Public Health (University of Guelph, Canada: 19 janvier 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.ovc.uoguelph.ca/popmed/ecosys/documents/CharronClimateChange.pdf
11. Les maladies non transmissibles sont responsables de plus de la moitié des décès chez les adultes de 15 à 59 ans dans toutes les régions, sauf dans le Sud asiatique et dans l'Afrique sub-saharienne (où le VIH/SIDA et d'autres infections et maladies parasitaires sont les principales causes de décès). Pour plus d'informations, v. Alan D. Lopez, Colin D. Mathers et al., Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data, *The Lancet*, Vol. 367 (2006), pp. 1747-57.
12. P.M. Kearney, M. Whelton et al., Global burden of hypertension: analysis of worldwide data, The Lancet, Vol. 365 (2005), pp. 217-223.
13. Organisation Mondiale de la Santé, Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes: key issues and implications for policy and research, 2002, consulté le 26 avril 2007, http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_NMH_NPH_02.1.pdf; Stefan Björk, The economic burden of diabetes in India: results from a national survey. Présentation réalisée au Forum 9 (Mumbai, Inde: 12-16 Septembre 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.globalforumhealth.org/filesupld/forum9/CD%20Forum%209/papers/Bjork%20S.pdf; International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, (2e éd., 2003), consulté le 26 avril 2007, http://www.eatlas.idf.org/webdata/docs/Atlas%202003-Summary.pdf
14. Toutes les données de vente dans ce rapport proviennent de IMS Health.
15. United Nations Population Division, op. cit.
16. PricewaterhouseCoopers, Pharma 2005: An Industrial Revolution (1998), consulté le 26 avril 2007, http:www.pwc.com/gx/eng/about/ind/pharma/industrial_revolution.pdf
17. IBM Global Business Services, Pharma 2010: The threshold of innovation (2002), consulté le 26 avril 2007, http://www-935.ibm.com/services/de/bcs/pdf/2006/pharma_2010.pdf
18. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), R&D Spending by U.S. Biopharmaceutical Companies Reaches a Record $55.2 Billion in 2006, [les dépenses de R&D par les laboratoires pharmaceutiques américains ont atteint un montant record de 55,2 milliards $ en 2006] (12 février 2007), consulté 26 avril 2007, http://www.phrma.org/news_room/press_releases/r&d_spending_by_u.s._biopharmaceutical_companies_reaches_a_record_$55.2_billion_in_2006/
19. US Food and Drug Administration, CDER Approval Times for Priority and Standard NMEs and New BLAs Calendar Years 1993 - 2006 (29 janvier 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.fda.gov/cder/rdmt/NMEapps93-06.htm
20. En 1995, les laboratories members de PhRMA ont dépensé 15,2 milliards $ en R&D. L'index des prix à la consommation communiqué par le Secrétariat d'Etat américain au Travail montre que le montant serait équivalent à 19,84 milliards $ en 2006, soit 46,1% des 43 milliards que ces laboratoires ont en réalité dépensé en R&D. Pour plus de détails sur les statistiques CPI, v. http://www.bls.gov/cpi/
21. L'expression « Big Pharma » est utilisée par référence aux laboratoires pharmaceutiques avec des ventes annuelles supérieures ou égales à 10 milliards $. Il concerne aujourd'hui Abbott Laboratories, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Roche, sanofiaventis and Wyeth. Schering-Plough figure aussi dans cette définition du fait de ses caractéristiques de business qui restent identiques à celles des principaux laboratoires, et alors même que ses ventes demeurent inférieures à 10 milliards $. En 2006, la Big Pharma a produit neuf des NMEs autorisées par la FDA. Pfizer était responsable du Chantix, de l'Eraxis et du Sutent; Johnson & Johnson du Prezista et de l'Invega; Merck du Januvia et du Zolinza; Bristol-Myers Squibb pour le Sprycel; et Schering-Plough pour le Noxafil. Pour plus d'informations, v. NME Slump Continues: FDA Clears 18 Novel Drugs in 2006, Same As 2005", *The Pink Sheet* (15 janvier 2007), p. 22.
22. Nous avons défini les « produits majeurs » comme ceux qui ont généré des ventes annuelles d'au moins 100 millions $ ou qui ont été lances durant les trois dernières années mais qui montrent le potentiel pour les atteindre. En 2006, la Big Pharma a mis sur le marché 251 médicaments avec des ventes de 100 millions $ et plus, et 22 médicaments possèdent le potentiel pour générer des ventes maximales de la même importance.

23. Datamonitor, Global Generics Guide: Part 2, (June 2006).
24. Barrie G. James, Pharma Marketing ROI, Rapport du 6e eyeforpharma Annual European Pharmaceutical Congress (Amsterdam: 23-24 octobre 2006).
25. PricewaterhouseCoopers Health Research Institute, Recapturing the vision: Restoring trust in the pharmaceutical industry by translating expectations into actions (2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.pwc.com/extweb/pwcpublications.nsf/docid/e8a194168c19de678525726100550b91
26. PricewaterhouseCoopers Health Research Institute, Top seven health industry trends in '07, (2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.pwc.com/us/eng/about/ind/healthcare/pubtopseven.html
27. The Association of the British Pharmaceutical Industry, New Code of practice for pharmaceutical industry revealed, (16 novembre 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.abpi.org.uk/press/press_releases_05/051116b.as
28. Farmaindustria, Annual Report 2003, p. 14.
29. Milken Institute, Financial Innovations for Accelerating Medical Solutions, Vol. 2 (octobre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.milkeninstitute.org/pdf/fin_innov_vol2.pdf
30. Centre for Medicines Research International, 2005/2006 Pharmaceutical R&D Factbook, (octobre 2005).
31. Le Government Accountability Office américain a récemment mis sur le tapis l'idée d'accorder des brevets plus longs aux produits réellement innovants, bien qu'il n'ait pas discuté de l'inverse – accorder des brevets plus courts pour les produits de pure imitation (« mee-too product »). Pour plus d'informations, v. New Drug Development: Science, Business, Regulatory, and Intellectual Property Issues Cited as Hampering Drug Development Efforts" (17 novembre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.gao.gov/new.items/do749.pdf
32. L'ampleur de la sensibilité d'un médicament à l'érosion générique varie substantiellement, selon qu'il s'agisse d'une petite ou d'une grosse molécule. La plupart des nouveaux traitements à l'étude contre le cancer est biologique, ce qui les rend intrinsèquement plus difficiles à copier. La différence de prix entre un médicament de marque et une version biologiquement similaire d'un produit biologique est donc susceptible d'être plus petite que celle existant entre un médicament original et le générique d'une petite molécule, alors que sa vulnérabilité à l'érosion générique est plus faible.
33. Entre 1987 et 1992, 52,2 % des recherches cliniques ont échoué en Phase II. En 2004, le taux d'échec en Phase II était situé entre 60 et 70%, selon l'aire thérapeutique. Pour plus d'informations, v. Joseph A. DiMasi, Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Mai 2001), pp. 297-307; and I. Kola & J. Landis, Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 3, N° 8 (2004), pp. 3711–3715.
34. OCDE, Health at a Glance: OECD Indicators 2005, Graphique 3.12.
35. US Centers for Disease Control and Prevention, Vaccine Price List (16 avril 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.cdc.gov/nip/vfc/cdc_vac_price_list.htm; and Etain Lavelle, Elan Raises Tysabri Price as Drug Returns to Market (Update 4), *Bloomberg.com* (9 juin 2006), consulté 26 avril 2007, http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=10000102&sid=awPqmezAMAcU&refer=uk
36. PricewaterhouseCoopers, HealthCast 2020: Creating a Sustainable Future (2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.pwc.com/us/eng/about/ind/healthcare/hc2020.html
37. Organisation mondiale de la Santé, Preventing chronic disease: A vital investment (2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/part1/en/index.html
38. Trustees of Columbia University, op. cit.
39. José Leal, Ramón Luengo-Fernández et al., Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union, *European Heart Journal*, Vol. 27 (2006) pp. 1610–1619, consulté le 26 avril, http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/ehi733v1. Nous avons calculé le coût du dollar avec un taux de change de 1€pour 1,33790$ le 7 avril 2007.
40. Anna Bernasek, Health Care Problem? Check the American Psyche, *The New York Times* (31 décembre 2006), business section p. 3, consulté le 26 avril 2007, http://www.nytimes.com/2006/12/31/business/yourmoney/31view.html?ex=1325221200&en=7c934f8c544af55b&ei=5090&partner=rssuserland&emc=rss
41. Health Care Relief for Ford and GM?, *Yahoo! Finance* (12 février 2007), consulté le 26 avril 2007, http://uk.biz.yahoo.com/12022007/244/healthcare-relief-ford-gm.html; Paul Webster, US big businesses struggle to cope with health-care costs, *The Lancet*, Vol. 367 (2006) pp.101-102.
42. Bernasek, op. cit.
43. Les Centres pour les services Medicare et Medicaid signalent que les Etats Unis ont dépensé 1,99 trillions $ en soins en 2005 et que 200,7 milliards $ l'ont été en medicaments sur ordonnance. Information consultée le 26 avril 2007, http://www.cms.hhs.gov/NationalHealthExpendData/02_NationalHealthAccountsHistorical.asp#TopOfPage
44. PricewaterhouseCoopers Health Research Institute, Recapturing the vision, op. cit.
45. Walter, G. Bradley, A National Health Service for those without Health Insurance in the United States (January 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.thehealthcareblog.com/WalterBradleyLongVersion.pdf
46. Wilhelmine Miller, Elizabeth Richardson Vigdor et al., Covering the uninsured: what is it worth?, *Health Affairs* (31 mars 2004), consulté le 26 avril 2007, http://content.healthaffairs.org/cgi/content/abstract/hlthaff.w4.157
47. 110th U.S. Congress (2007-2008), H.R. 4: Medicare Prescription Drug Price Negotiation Act of 2007, consulté le 26 avril 2007, http://www.govtrack.us/congress/bill.xpd?bill=h110-4

48. Executive Office of The President Office of Management And Budget, Statement Of Administration Policy H.R. 4 – Medicare Prescription Drug Price Negotiation Act of 2007H.2007, (11 janvier 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.whitehouse.gove/omb/legislative/sap/110-1/hr4sap-h.pdf
49. Congress of the United States Congressional Budget Office, The Budget and Economic Outlook: Fiscal Years 2008 to 2017 (janvier 2007), p. 59, consulté le 26 avril 2007, http://www.cbo.gov/ftpdocs/77xx/doc7731/01-24-BudgetOutlook.pdf
50. Laura Trueman, Medicare Part D Doesn't Need Direct Negotiation, Health Care News (1er février 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.heartland.org/Article.cfm?artId=20498
51. Congress of the United States Congressional Budget Office, Prices for Brand-Name Drugs Under Selected Federal Programs, (Juin 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.cbo.gov/showdoc.cfm?index=6481&sequence=0
52. The Lewin Group, Comparison of VA National Formulary and Formularies of the Highest Enrollment Plans in Medicare Part D and the Federal Employee Health Benefit Program, (preparé par PhRMA et publié le 12 janvier 2007), consulté le 8 mai 2007, http://www.lewin.com/NR/rdonlyres/639FF471-39B9-4BC0-95DD-24AB32B7C35C/0/VAFormularyComparison.pdf
53. Rod Calvin, Medicare Part D as a windfall for pharma?, *Pharmaceutical Executive* (décembre 2006), pp. 65-70.
54. Dan Sabbagh & Adam Sherwin,", *The Times* (3 avril 2007), consulté le 26 avril 2007, http://business.timesonline.co.uk/tol/business/industry_sectors/technology/article1605136.ece
55. Joshua P Cohen, Cherie Paquette et al., Switching prescription drugs to over the counter, BMJ, Vol. 330 (2005), pp. 39-41.
56. Wikipedia, Orlistat, consulté le 26 avril 2007, http://en.wikipedia.org/wiki/Orlistat
57. US Food and Drug Administration, FDA Approves Orlistat for Over-the-Counter Use, (7 février 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01557.html
58. BBC News, Over-the-counter Viagra piloted, (11 février 2007), consulté le 26 avril 2007, http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/6351171.stm
59. California HealthCare Foundation, The Minute Clinic Movement: Model for the Future or 60 Seconds of Fame?, (18 juillet 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.chcf.org/press/view.cfm?itemID=123240
60. US Food and Drug Administration, FY 2004 FDA budget in brief: promoting public health through patient, food, and consumer safety, consulté le 26 avril 2007, www.fda.gov/oc/oms/ofm/budget/2004/BIB.htm
61. Julie Scelfo, New Plan For Plan B, Newsweek (4 septembre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.msnbc.msn.com/id/14534874/site/newsweek/
62. Conversation avec Peter Hutton, Professeur d'anesthésie, University of Birmingham et Consultant anesthésiste, University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust (7 février 2007).
63. Une recherche par les Dr Rifat Atun et Ipek Gurol-Urgania de l'Imperial College, Londres, montre que l'intérêt et la diffusion de nouveaux médicaments est d'une part plus faible dans les pays dans lesquels les prix sont encadrés et les libertés cliniques des praticiens restreintes et que, d'autre part, cela aura un effet négatif sur les résultats de santé et l'innovation aussi. . Pour plus d'informations, v. Impact of Regulation on the Uptake and Diffusion of Pharmaceutical Innovations: Systematic Review, *International Journal of Innovation Management*, Vol. 11 (2007), pp. 299-321.
64. Dans une enquête sur les attitudes des médecins en oncologie conduite par le Dr Eric Nadler, un chercheur de la Faculté de medicine de Harvard, environ 80% des répondants affirment qu'ils presciront un medicament coûtant jusqu'à 70.000$ alors même qu'il pourrait ne prolonger la vie du patient que de deux mois de plus que le traitement standard. Pour plus d'informations, Alex Berenson, Cancer Drugs Offer Hope, but at a Huge Expense, *The New York Times* (12 juillet 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.nytimes.com/2005/07/12/business/12cancer.html?ex=1278820800&en=1eb889752ca5eb49&ei=5088&partner=rssnyt&emc=rss
65. Mike Allen, Bush Touts Plan for Electronic Medicine, The Washington Post (28 mai 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A61772-2004May27.html
66. Union européenne, EU Action Plan for Health: Action Plan for the European eHealth Area, 2004, (30 avril 2004), consulté le 26 avril 2007, http://europa.eu.int/information_society/doc/qualif/health/COM_2004_0356_F_EN_ACTE.pdf
67. MedCom, Denmark – Danish Health Data Network (octobre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://ec.europa.eu/information_society/activities/health/docs/events/opendays2006/ehealth-impact-7-7.pdf
68. BBC News, Electronic care records go ahead, (18 décembre 2006), http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/6184043.stm
69. BBC News, Alzheimer's drugs appeal refused, (11 octobre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/6036519.stm
70. John P. A. Ioannidis, Contradicted and Initially Stronger Effects in Highly Cited Clinical Research, JAMA, Vol. 294 (2005), pp. 218-228, consulté le 26 avril 2007, http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/294/2/218
71. UK Office of Fair Trading, The Pharmaceutical Price Regulation Scheme, (20 février 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.oft.gov.uk/advice_and_resources/resource_base/market-studies/price-regulation
72. Andrew Jack, GSK agrees breakthrough pricing deals, *Financial Times* (17 septembre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.ft.com/cms/s/4086d86c-46b2-11db-ac52-0000779e2340,_i_rssPage=d7e814a8-3012-11da-ba9f-00000e2511c8.html
73. United Nations Population Division, op. cit.
74. L'Autriche, la Belgique, le Canada, Cuba, la France, Hong-Kong, l'Inde, l'Irelande, l'Italie, le Montenegro, la Nouvelle-Zélande, la Norvège,

l'Ecosse, la Suède, Singapour, l'Uruguay et le Pays de Galles ont prohibé le tabac dans les endroits publics fermés. Pour plus d'informations, v. BBC News, Smoking curbs: The global picture, (31 janvier 2007), consulté le 26 avril 2007, http://news.bbc.co.uk/1/hi/world/3758707.stm

75. BBC News, Clear obesity gene link 'found', (12 avril 2007), consulté le 26 avril 2007, http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/6547891.stm
76. Agence France-Presse, Australian children to be weighed and measured in obesity crackdown, (19 juillet 2006), consulté le 26 avril 2007, http://sg.news.yahoo.com/060719/1/426ss.html; [US] Government launches anti-obesity campaign as obesity begins to overtake tobacco as the leading cause of death, *AMonline.com* (10 mars 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.amonline.com/article/article.jsp?id=12046&siteSection=1; Chilean Government, Bachelet launches Anti-Obesity Initiative, (11 juillet 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.chileangovernment.cl/index.php?option=com_content&task=view&id=974&Itemid=2
77. Associated Press, European health ministers approve anti-obesity charter, *International Herald Tribune* Europe (16 novembre 2006), consulté le 16 avril 2007, http://www.iht.com/articles/ap/2006/11/16/europe/EU_MED_Anti_Obesity_Charter.php
78. Calum MacLeod, Obesity of China's kids stuns officials, *USA Today* (8 janvier 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.usatoday.com/news/world/2007-01-08-chinese-obesity_x.htm
79. UK Department of Health, Our health, our care, our say: a new direction for community services (janvier 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/12/74/59/04127459.pdf
80. La Fondation Bill & Melinda Gates a versé 258 millions $ pour à la Malaria Vaccines Initiative, bien que ce montant ne constitue qu'une infime partie des sommes données pour l'amélioration de la santé des personnes dans les pays en voie de développement. Pour plus d'informations, v. la Foundation Fact Sheet, consultée le 26 avril 2007, http://www.gatesfoundation.org/MediaCenter/FactSheet/
81. Reuters, Germany, Italy back Merck's HPV vaccine for girls (26 mars 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.reuters.com/article/governmentFilingsNews/idUSL2653863420070326
82. Gardiner Harris, Panel Unanimously Recommends Cervical Cancer Vaccine for Girls 11 and Up, *The New York Times* (30 juin 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.nytimes.com/2006/06/30/health/30vaccine.html?ex=1172120400&en=9f6585c2dc86b45d&ei=5070
83. IMS Health.
84. Mark J. Belsey, Brigitte de Lima et al., Influenza vaccines, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 5 (Mars 2006), pp. 183-184.
85. IMS Health.
86. Albert I. Wertheimer & Thomas M. Santella, Medication compliance research: still so far to go, *The Journal of Applied Research*, Vol. 3 (2003), pp. 254-261.
87. Louise Atkins & Lesley Fallowfield, Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients, *European Journal of Cancer*, Vol. 42, N° 14 (Septembre 2006), pp. 2271-6.
88. Hans Vlaminck, Bart Maes et al., Prospective Study on Late Consequences of Subclinical Non-Compliance with Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Patients, *American Journal of Transplantation*, Vol. 4 (2004), pp. 1509-1513.
89. Une étude publiée par Cutting Edge Information estime que la non-observance coûte environ 77 milliards $ au système de santé américain. Des recherches conduites par Medco Health Systems suggèrent que le cout pourrait même être aussi élevé que 300 milliards $ par an. Pour plus d'informations, v. : Cutting Edge Information, Pharmaceutical Patient Compliance and Disease Management (8 novembre 2004); et Medco Health Solutions, New Study Finds Lack of Medication Compliance Leads to High Medical Costs (8 juin 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.informedix.com/noncompliance/Diabetes1.pdf.
90. Organisation mondiale de la Santé, Adherence to long-term therapies: Evidence for action (2003), consulté le 26 avril 2007, http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html
91. Jill Stein, Patients Don't Anticipate Consequences Of Antibiotic Noncompliance, Medical News Today (21 avril 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=41979
92. Datamonitor, Addressing Patient Compliance: Targeted marketing driving a shift in focus from acquisition to retention (23 août 2004).
93. Non-compliance costs drug industry dear, DrugResearcher.com (6 septembre 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.drugresearcher.com/news/ng.asp?n=54525-non-compliance-costs.
94. Notre estimation de 300 $ par an provient de conversations avec différents experts de l'observance.
95. Mark W. Stanton, The High Concentration of U.S. Health Care Expenditures, *Research in Action*, Issue 19 (Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD: Juin 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.ahrq.gov/research/ria19/expendria.htm; et Medco Health Solutions, New Study Finds Lack of Medication Compliance Leads to High Medical Costs (8 juin 2005), consulté le 26 avril 2007, http://phx.corporateir.net/phoenix.zhtml?c=131268&p=irol-newsArticle_print&ID=718350&highlight.
96. Billy Tauzin, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Remarks Before the National Venture Capital Association San Diego, CA(26 avril 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.phrma.org/about_phrma/straight_talk_from_billy_tauzin/a_research-based_pharmaceutical_sector_built_to_meet_the_challenges_of_the_21st_century/
97. Harris Interactive, Oil, Pharmaceutical, Health Insurance, Managed Care, Utilities and Tobacco Top the List of Industries That Many People Think Need More Regulation (24 octobre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.harrisinteractive.com/harris_poll/index.asp?PID=705
98. PricewaterhouseCoopers Health Research Institute, Recapturing the Vision, op.cit.
99. We're part of the solution, pharma tells Europe, *Pharmafocus* (13 mars 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.pharmafocus.com/cda/focusH/1,2109,21-0-0-MAR_2006-focus_news_detail-0-419431,00.html

100. Kirsty Barnes, Pharma giants risk reputation through clinical trial cost-cutting, DrugResearcher.com (6 Juin 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.drugresearcher.com/news/ng.asp?n=68150-chiltern-india-cost-clinical-trial-regulatory
101. Kathryn Phelps, Mergers May Buy Time, But Fundamental Changes Necessary, GSK's Garnier, *The Pink Sheet* (26 février 2007), p. 11.
102. The Association of University Technology Managers, Licensing Survey, FY 2004: A Survey Summary of Technology Licensing (and Related) Performance for U.S. Academic and Nonprofit Institutions, and Technology Investment firms (2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.autm.net/about/dsp.pubDetail2.cfm?pid=28
103. Ministère britannique du commerce et de l'industrie et Higher Education Funding Council for England, Universities enhance competitiveness and quality of life in the UK(26 juillet 2006) consulté le 26 avril 2007 2007, http://www.hefce.ac.uk/News/hefce/2006/hebi.htm
104. Pete Chan, All eyes on early-stage assets, *The Scrip* 100 (2006), pp. 35-37, consulté le 26 avril 2007, http://www.scrip100.com/
105. US National Science Foundation, Science and Engineering Indicators 2006, consulté le 26 avril 2007, http://www.nsf.gov/statistics/seind06/c2/c2s4.htm
106. Liu Baijia, More drug companies coming, *China Daily* (25 mars 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.chinadaily.com.cn/bizchina/2006-03/25/content_552040.htm
107. Communiqué de presse de Roche, At its 10th anniversary celebrations Roche China opens new R&D center in Shanghai (1er novembre 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.roche.com/med-cor-2004-11-01b
108. AstraZeneca press release, AstraZeneca Announces $100 Million R&D Investment in China (26 mai 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5242.aspx
109. Ian Schofield, Developing countries and growing threats, The Scrip 100 (2006), pp. 26-27, consulté le 26 avril 2007, http://www.scrip100.com/
110. Keat-Chuan Yeoh, The Biopolis of Asia?, *Pharma BioINGREDIENTS* (janvier 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.pharmabioingredients.com/articles/2007/01/the-biopolis-of-asia
111. Communiqué de presse Novartis, Novartis Institute For Tropical Diseases Inaugurates New Indonesian Research Initiative To Study Dengue Fever, Tuberculosis And Malaria (29 janvier 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=61817
112. India Should Reward Incremental Innovation, *businessworld.in* (16 avril 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.businessworld.in/content/view/1317/1374/
113. AFX News, GSK, India's Tata Consultancy in deal to set up support centre in India – report (28 mars 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.abcmoney.co.uk/news/28200746842.htm
114. PricewaterhouseCoopers, Gearing up for a global gravity shift: growth, risk and learning in the Asia pharmaceutical market (Mai 2007), consulté le 31 mai 2007, http://pwc.pharma/publications
115. Nous employons le terme « physio-pathologie » pour designer les changements fonctionnels associés à une maladie ou une blessure ou encore resultant d'une telle maladie ou blessure.
116. Maria A. Gordian, Navjot Singh et al., Why drugs fall short in late-stage trials, *The McKinsey Quarterly* (novembre 2006), consulté le 3 mai 2007, http://www.mckinseyquarterly.com/article_abstract_visitor.aspx?ar=1879
117. Conversation avec le Dr Nick Davies, Senior Director, Strategic Management Group, Pfizer Global Research and Development (30 avril 2007).
118. Patrick McAndrews, Lilly Sings A New Tune: Chorus Unit Brings High Efficiency Note To Early R&D, *The Pink Sheet*, Vol. 69, N° 009, p. 26.
119. Scott Lundstrom, Semantic Web: Safety and Innovation, *Bio-ITWorld.com* (17 octobre 2005), accessed April 26, 2007, http://www.bioitworld.com/issues/2005/oct/contents
120. W3C Technology and Society domain, Haystack – BioDASH demonstration, consulté le 26 avril 2007, http://www.w3.org/2005/04/swls/BioDash/Demo/
121. Pour une discussion complète sur l'infrastructure nécessaire pour supporter l'environnement de la recherché, v. IBM Global Business Services, The eClinical equation: Part 2 – Bridging Connections for Innovation, consulté le 1er mai 2007, http://www-935.ibm.com/services/us/index.wss/ibvstudy/gbs/a1025940?ca=rss_igs
122. Microsoft Research, Towards 2020 Science (2006), p. 36, consulté le 2 mai 2007, http://research.microsoft.com/towards2020science/downloads.htm. Pour plus d'informations sur le Projet de scientifique robot, v. http://www.aber.ac.uk/compsci/Research/bio/robotsci/
123. Scott Gottlieb, Speech before 2006 Conference on Adaptive Trial Design, Washington, DC (July 10, 2006), consulté le 30 avril 2007, http://www.fda.gov/oc/speeches/2006/trialdesign0710.html
124. Mark R. Trusheim, Ernst R. Berndt et al., Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 6 (avril 2007), pp. 287-293, consulté le 1er mai 2007, http://www.nature.com/nrd/journal/v6/n4/full/nrd2251.html;jsessionid=D411A21FF180A6D04F8E530BFA39CA3C
125. Ibid.
126. Lynn Graebner, Virtual patients help drug-testing efficiency, replace animals, *Silicon Valley/San Jose Business Journal* (2 février 2007), consulté 2 mai 2007, http://sanjose.bizjournals.com/sanjose/stories/2007/02/05/story10.html
127. Nicholas Davies & Stuart Henderson, Drugs, devices, and the promise of pervasive computing, *Current Drug Discovery* (octobre 2003), pp. 25-28.
128. « Les tests dans la vie réelle » désigne le recours à des appareils de surveillance à distance qui exploitent la bande passante, les réseaux, les télécommunications mobiles, les technologies de fréquence radio et de miniaturisation pour déterminer comment le patient répond aux

médicaments en temps réel et dans les conditions réelles plutôt que dans un environnement appauvri d'essai clinique. Ce concept a été proposé pour la première fois dans le rapport Pharma 2010: The threshold of innovation.

129. Commission européenne, Règlement n° 507/2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (29 mars 2006)
130. US Food and Drug Administration, PDUFA III Five-Year Plan (juillet 2003), consulté le 26 avril 2007, http://www.fda.gov/oc/pdufa3/2003plan/default.htm
131. US Food and Drug Administration, Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products (mars 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.fda.gov/cdrh/ocd/criticalpath.html
132. Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, The European Medicines Agency Road Map to 2010: Preparing the Ground for the Future. Doc. Ref: EMEA/H/34163/03/Final (Londres 4 mars 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.emea.eu.int/htms/general/direct/roadmap/roadmapintro.htm
133. Innovative Medicines Initiative, consulté le 26 avril 2007, http://www.imi-europe.org/Default.aspx
134. Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, EU Standard of Medicinal Product Registration: Clinical Evaluation of Risk/Benefit - The Role of Comparator Studies. Doc. Ref: EMEA/119319/04 (Londres : 21 octobre 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/p[os/11931904en.pdf
135. Jennifer Corbett Dooren, FDA's Position on New Drugs May Hurt Merck's Arcoxia Bid, *The Wall Street Journal* (11 avril 2007), cité sur le blog Mass Tort Litigation, consulté le 26 avril 2007, http://lawprofessors.typepad.com/mass_tort_litigation/2007/04/fda_position_ma.html.
136. Agence européenne pour l'évaluation des medicaments, Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use, Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005 (Londres : 14 novembre 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf
137. Richard A. Epstein, FDA vs. the Individual, *Pharmaceutical Executive* (décembre 2006), pp. 78-84.
138. Le système d'essais clinique EudraCT est disponible à l'adresse http://eudract.emea.eu.int/
139. Agence britannique de régulation des médicaments et des produits de santé, Important changes to suspected adverse drug reaction (ADR) reporting from marketing authorisation holders, consulté le 26 avril 2007, http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023650&ssTargetNodeId=387
140. US Food & Drug Administration, FDA Invites Input on Electronic Submission of Regulatory Information: Public Hearing to Focus on Transforming to an All-Electronic Environment (16 novembre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01510.html
141. Drug safety surveillance requires linked database system, experts say, *Scrip World Pharmaceutical News* N° 3242 (16 mars, 2007).
142. US Food & Drug Administration et Agence européenne pour l'évaluation des medicaments, General Principles EMEA – FDA Parallel Scientific Advice Meetings Pilot Program (17 septembre 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/internationalcoop/EMEAFDAScientificAdvice.pdf
143. ASEAN seeks ways to unify pharmaceutical regulations, *People's Daily Online* (9 mars 2006), consulté le 26 avril 2007, http://english.people.com.cn/200603/09/eng20060309_249095.html
144. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, The Pharmaceutical Industry in Figures (2006 edn), consulté le 26 avril 2007, http://www.efpia.org/Content/Default.asp
145. US Food and Drug Administration, Combating Counterfeit Drugs (février 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/report02_04.html
146. US Food and Drug Administration, Final Report on Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach (Automne 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm
147. Le Nevada a été le premier état à introduire une loi relative à l'origine et la traçabilité. La Floride a suivi le mouvement en juillet 2006 et la Californie et janvier 2007. Les autres états dans lesquels de telles lois sont discutés sont : l'Arizona, l'Arkansas, l'Illinois, l'Indiana, l'Iowa, le Kansas, le Maryland, le Missouri, le Nebraska, le New Jersey, l'Oklahoma, l'Oregon, le Texas, l'Utah et la Virginie.
148. Commission européenne, Pharmaceutical Forum: delivering better information, better access and better prices, Ref IP/06/1282 (29 septembre 2006).
149. Dan Primack, On the Run, *Private Equity Week* (28 janvier 2005), consulté le 26 avril 2007, http://www.privateequityweek.com/pew/freearticles/1093016127777.html
150. Nycomed, Annual Report 2006, consulté le 3 mai 2007, http://www.nycomed.com/en/Menu/Investors/Financials/Financials.htm
151. PR Newswire, European Markets Close Mixed in Quiet Trading (10 juin 2004), consulté le 26 avril 2007, http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/06-10-2004/0002191184&EDATE=
152. View from the Top: David Rubenstein, *Financial Times* (7 décembre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.ft.com/cms/s/7e77465e-8616-11db-86d5-0000779e2340,dwp_uuid=6700d4e4-6714-11da-a650-0000779e2340,print=yes.html
153. Terry Pristin, Blackstone's Bid for Equity Office Prevails, *The New York Times* (8 février 2007), consulté le 26 avril 2007, http://www.nytimes.com/2007/02/08/business/08real.html?ex=1328590800&en=f82eb4b2ec2106e5&ei=5088&partner=rssnyt&emc=rss
154. UK Financial Services Authority, Private equity: a discussion of risk and regulatory engagement (novembre 2006), consulté le 26 avril 2007, http://www.fsa.gov.uk/pubs/discussion/dp06_06.pdf

Contacts

Allemagne
Volker Booten
[49] 30 2636 5217

Afrique du Sud
Denis von Hoesslin
[27] 117 974 285

Argentine
Diego Niebuhr
[54] 4850 4705

Asie Pacifique
Sujay Shetty
[91] 22 6669 1305

Beatrijs Van Liedekerke
[86] 10 6533 7223

Australie
John Cannings
[61] 2 826 66410

Brésil (SOACAT)
Luis Madasi
[55] 11 3674 1520

Canada
Beverly Lyons
[1] 416 218 1455

Chine
Bryan Henderson
[86] 10 6533 2200

Danemark
Lars Holtug
[45] 39 45 92 85

Espagne
Rafael Rodríguez Alonso
[34] 91 568 4287

États-Unis
Anthony Farino
[1] 312 298 2631

Mark Simon
[1] 973 236 5410

Michael Mentesana
[1] 646 471 2268

Finlande
Janne Rajalahti
[358] 3 3138 8016

Johan Kronberg
[358] 9 2280 1253

Hongrie
Zsolt Szepeshazi
[36] 1 461 9476

Inde
Thomas Mathew
[91] 22 6669 1234

Irlande
John M Kelly
[353] 1 792 6307

Israël
Assaf Shemer
[972] 3 795 4671

Italie
Massimo Dal Lago
[39] 045 8002561

Japon
Kenichiro Abe
[81] 80 3158 5929

Mexique
Manuel Sánchez y Madrid
[52] 55 5263 6127

Pays-Bas
Arwin van der Linden
[31] 20 5684712

Pologne
Mariusz Ignatowicz
[48] 22 523 4795

Portugal
José Fonseca
[351] 217 599 601

République tchèque
Stephen Booth
[420] 2 5115 2888

Radmila Fortova
[420] 2 5115 2521

Royaume-Uni
Andrew Packman
[44] 1895 522104

Russie
Christian Ziegler
[7] 495 232 5461

Alina Lavrentieva
[7] 495 967 6250

Suède
Liselott Stenudd
[46] 8 555 33 405

Suisse
Clive Bellingham
[41] 58 792 2822

Peter Kartscher
[41] 58 792 5630

Turquie
Zeki Gündüz
[90] 212 326 6060

Europe
Yann Bonduelle
[44] 20 7804 5935

Sandy Johnston
[44] 20 7213 1952

Evelyne Lemaire
[32] 2 710 7206

Pour plus d'informations, contactez :

Global

Simon Friend
Partner, Global Pharmaceutical and Life Sciences Industry Leader
simon.d.friend@uk.pwc.com
[44] 20 7213 4875

Steve Arlington
Partner, Global Pharmaceutical and Life Sciences Advisory Services Leader
steve.arlington@uk.pwc.com
[44] 20 7804 3997

Michael Swanick
Partner, Global Pharmaceutical and Life Sciences Tax Leader
michael.f.swanick@us.pwc.com
[1] 267 330 6060

Marketing

Attila Karacsony
Director, Global Pharmaceutical Industry Marketing
attila.karacsony@us.pwc.com
[1] 973 236 5640

Melanie York
Senior Manager, European Pharmaceutical Marketing and Business Development
melanie.york@uk.pwc.com
[44] 20 7804 1991

France

Jacques Denizeau
Associé responsable
Secteur Industrie Pharmaceutique
(33) 1 56 57 10 56
jacques.denizeau@fr.pwc.com

Anne-Christine Marie
Associée Performance Improvement
Secteur Industrie Pharmaceutique
(33) 1 56 57 13 42
anne-christine.marie@fr.pwc.com

Steve Knight
Associé Transactions
Secteur Industrie Pharmaceutique
(33) 1 56 57 10 92
steve.knight@fr.pwc.com

Jean-Charles Flatrès
Associé Tax & Legal
Secteur Industrie Pharmaceutique
(33) 1 56 57 49 14
jean-charles.flatres@fr.landwellglobal.com

pwc.com/pharma