

Le défi des biomédicaments

Roselyne Messal

Le marché du médicament est en train de changer

L'IMS⁽¹⁾ a publié en septembre 2006 son rapport sur le marché pharmaceutique mondial. Un rapport sans surprise (à l'exception d'un ralentissement accentué aux États-Unis), qui montre une prévision de croissance de 5 à 6 %, la plus faible depuis dix ans (+ 11 % en 2003). Ce ralentissement est à relativiser car une croissance ramenée à 5 % représente 30 milliards de dollars de chiffre d'affaires en plus pour les laboratoires en un an, sur un marché mondial qui devrait atteindre plus de 665 milliards de dollars en 2007. Mais c'est un fait : le marché du médicament est en train de changer.

Depuis 2003, cette tendance a été constante dans les pays les plus développés, en particulier aux États-Unis et en Europe qui représentent 60 % du marché mondial. Quelles

Les biomédicaments : qu'est-ce que c'est ?

Les biotechnologies appliquées au secteur pharmaceutique recouvrent l'ensemble des techniques utilisant les ressources du vivant (tissus, cellules, protéines...) pour concevoir et produire des substances actives. Concrètement, les médicaments issus des biotechnologies comprennent : d'une part des médicaments dont la production est issue d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires (par exemple l'insuline humaine, les interférons, l'hormone de croissance, les facteurs antihémophiliques ou les anticorps), ou d'autre part des médicaments relevant de la chimie de synthèse, mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies, à travers l'identification d'une cible cellulaire nouvelle, comme par exemple la production d'anticorps recombinants qui permettent d'envisager le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du cancer, des infections et dans la préparation de vaccins. La tendance actuelle est de réserver le nom de biomédicaments à ceux dont la production est issue directement d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires.

Ces nouveaux médicaments utilisent la pharmacogénétique (pour les pathologies nécessitant des traitements lourds comme le sida ou le cancer), la thérapie génique (mucoviscidose, myopathie, cancers, diabète, Parkinson, sida, maladies cardiovasculaires), l'ingénierie moléculaire (protéines recombinantes, hormones, insuline...), la thérapie cellulaire (cellules souches, greffes de peau, maladies dégénératives comme Alzheimer...), les organes bioartificiels (os, foie...), le clonage thérapeutique (myopathie, greffes), les nanobiotechnologies (diagnostics, encapsulation de médicament).

Après la première insuline recombinante en 1984, 96 biomédicaments étaient disponibles fin 2005 en France. 75 % ont été mis sur le marché au cours des dernières années, et représentent 18 % des nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) européennes, soit 20 % des projets en R & D au niveau mondial. D'après Les Entreprises du Médicament (LEEM), le nombre de biomédicaments mis à la disposition des patients doublera tous les cinq ans. Selon cette hypothèse, ces derniers devraient donc disposer d'environ 200 biomédicaments en 2010.

en sont les causes ? Principalement les pertes de brevets qui ont un impact significatif sur le marché mondial avec pour conséquence la pénétration des génériques qui tirent les prix vers le bas, ainsi que les contraintes des politiques de santé. Des médicaments phares, comme les antidépresseurs ou des anticholestérolémiants par exemple, arrivent à la fin de la protection de leur brevet. Aux États-Unis, la nécessité de traiter l'hyperlipidémie favorise le développement des génériques (simvastatin et pravastatin). Quant aux antipsychotiques (Risperdal® et Zeldox®), ils rencontrent le risque le plus élevé d'être concurrencés par des génériques en 2007. Ainsi, les ventes de génériques dans les sept marchés clés mondiaux devraient atteindre 60 milliards de dollars (+ 13-14 %) – à noter, l'importance du rôle tenu par l'Inde comme fournisseur des marchés américains et européens – avec des pertes de brevets représentant 18 milliards de dollars en 2007, dont 12 milliards rien qu'aux États-Unis (où 800 dossiers sont en attente d'enregistrement).

Alors qu'est-ce qui justifie la croissance mondiale annoncée malgré tout ? D'une part le vieillissement de la population dans les pays développés, et surtout le développement du marché pharmaceutique dans les pays émergents comme la Turquie et le Brésil où l'on s'attend à une croissance supérieure à la moyenne (+ 11-12 %). En Asie, le Japon montre des signes de reprise économique, l'Inde suit avec une croissance attendue de 11 à 12 %, mais c'est surtout la Chine qui, avec une croissance économique soutenue et des besoins non satisfaits, bat les records de prévision : + 15-16 %.

Comment s'équilibrera le marché ? Ce sont les médicaments génériques et les produits de spécialités, parmi lesquels des biotech et des médicaments anticancéreux, qui assureront les succès de 2007. Les spécialités vont dépasser 250 milliards de dollars, soit une croissance de 10-11 %, les produits d'oncologie représentant 40 % de cette croissance. Sur vingt-huit produits attendus cette année, neuf le seront en oncologie et cinq dans le domaine des biotechnologies.

Dans le domaine de l'oncologie, la croissance (+ 18 % attendus) est liée à l'augmentation des diagnostics précoces, à l'approbation de nouvelles indications et au lancement de produits innovants ; une autre donnée très importante à prendre en compte est l'augmentation du nombre de patients traités par chimiothérapie.

Le marché des biotech (vieux de seulement trente ans) atteindra cette année 70 milliards de dollars, soit + 13-14 %, ce qui reflète la forte croissance de ces technologies nouvelles. C'est un marché très concentré : les dix premiers produits de biotech représentent à eux seuls 50 % des ventes, et dix produits lancés en 2006 nourriront la croissance cette année. Le lancement de nouveaux médicaments issus des biotechnologies ainsi que les premiers biosimilaires, EPO⁽²⁾ et interférons⁽³⁾, sont attendus en Europe qui reste cependant très en retard par rapport aux États-Unis.



Salle blanche, © AES Chemunex.

Fondée en 1980, cette société d'AES Laboratoire Groupe offre un positionnement unique dans l'analyse microbiologique en proposant des solutions innovantes pour les laboratoires.

Le monde des petites sociétés de biotechnologie est en pleine évolution : deux sociétés, Amgen et Genentech, se classent déjà parmi les dix premières capitalisations boursières de l'industrie pharmaceutique mondiale.

Le pari des biotech

Si l'on compte en Europe un peu plus de sociétés de biotech qu'aux États-Unis, la bourse de New York recense 80 % de la capitalisation boursière de cette industrie. Le leader mondial est Amgen (précurseur de l'utilisation de la technique de clonage en 1976), juste devant Genentech (filiale à 50 % de Roche). Ces deux sociétés capitalisent environ 90 milliards de dollars et affichent en moyenne une croissance de leur chiffre d'affaires de 16 % par an depuis 1996, soit trois fois plus que le rythme du marché mondial de la pharmacie. Fin 2006, Genentech a publié un bénéfice trimestriel encore à la hausse, et ses dirigeants prévoient désormais une croissance annuelle des profits comprise entre 65 et 70 % : des niveaux à faire pâlir les géants de la pharmacie. Cette société mise à fond sur le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, avec le Lucentis® (développé avec Novartis) qui est en passe de devenir le médicament le plus vendu au monde pour cette pathologie. Son produit vedette, l'anticancéreux Avastin®, indiqué dans le cancer du côlon, vient de recevoir un avis favorable de la FDA⁽⁴⁾ pour une nouvelle indication contre le cancer du poumon, ce qui permettra au groupe d'augmenter encore considérablement son chiffre d'affaires.

Les biotechnologies offrent donc de belles perspectives aux laboratoires pharmaceutiques qui croient en ce domaine innovant, qui permet de produire des médicaments plus spécifiques et moins toxiques. 15 % des nouveaux médicaments sont issus des sociétés de biotechnologies, un pourcentage qui pourrait être de 40 % en 2010 (voir même de 80 % d'après Genopole), et près de 250 millions de

Quelques nouveaux biomédicaments en 2006

En 2006, 39 nouveaux médicaments ont été autorisés par l'Union européenne, dont **sept biomédicaments** :

- **Atryn®** (Leo Pharma, Danemark) : antithrombine alpha, utilisé chez les patients présentant un faible taux de protéine antithrombine (déficit congénital en antithrombine) lors d'une intervention chirurgicale, pour éviter tout problème lié à la formation de caillots dans les vaisseaux.
- **Exubera®** (Pfizer, E.-U.) : insuline humaine sous forme de poudre à inhaler dans le traitement du diabète de type II, chez l'adulte insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux.
- **Gardasil®** (Sanofi Pasteur MSD, France/E.-U.) : protéines L1 purifiées correspondant à quatre types de papillomavirus humains (types 6, 11, 16 et 18). Gardasil® est utilisé pour la vaccination contre les infections aux papillomavirus humains (HPV) et est indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade (croissance cellulaire anormale précancéreuse) du col de l'utérus ou de la vulve, des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales dus à ces infections aux HPV.
- **Myozyme®** (Genzyme, E.-U.) : alglucosidase alfa, utilisé dans le traitement des patients atteints de la maladie de Pompe (maladie héréditaire rare).
- **Omnitrope®** (Sandoz, Suisse) : hormone de croissance utilisée chez l'enfant dans différentes formes du trouble de la croissance.
- **Tysabry®** (Biogen, E.-U.) : natalizumab, anticorps monoclonal indiqué dans certaines formes de sclérose en plaque.
- **Valtropine®** (BioPartners, Suisse) : hormone de croissance utilisée chez l'enfant dans différentes formes du trouble de la croissance.

Source : LEEM, janvier 2007.

patients dans le monde bénéficient déjà de leurs avancées, tant au niveau du diagnostic que des traitements. Mais la recherche est très complexe et coûteuse. Comme pour tout médicament, le processus de recherche s'étale sur dix à quinze ans, et les investissements pour le développement du produit sont très importants (300 à 800 millions de dollars). Mais le pari sur les biotech est devenu incontournable, et les grands laboratoires partent à la conquête des biotechnologies en tissant des liens étroits avec de petites sociétés de biotechnologies pour développer de nouvelles molécules thérapeutiques. En échange d'aide financière, ces petites PME conduisent généralement une activité de recherche jusqu'à la « preuve de concept », puis cèdent les droits de la technologie ou du produit visé au laboratoire pharmaceutique qui prend ensuite en charge les phases de développement et d'industrialisation. Certaines sociétés de biotechnologies commencent à se regrouper, comme le leader mondial Amgen qui s'est offert en septembre dernier la société Avidia après avoir pris le contrôle d'Abgenix.

Et en France ?

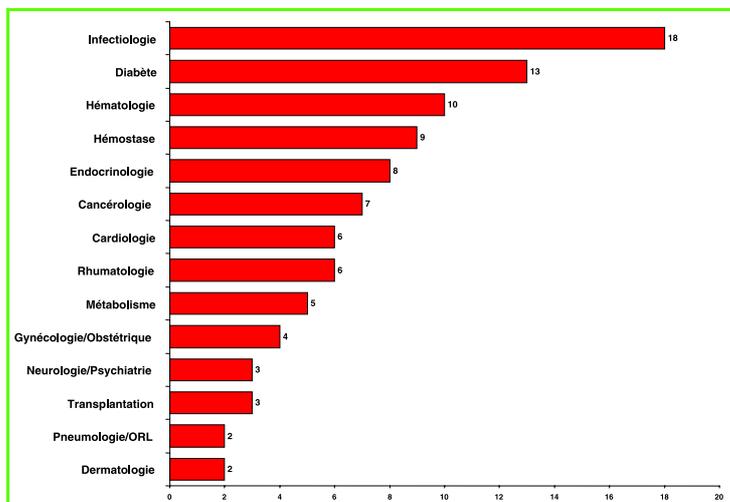
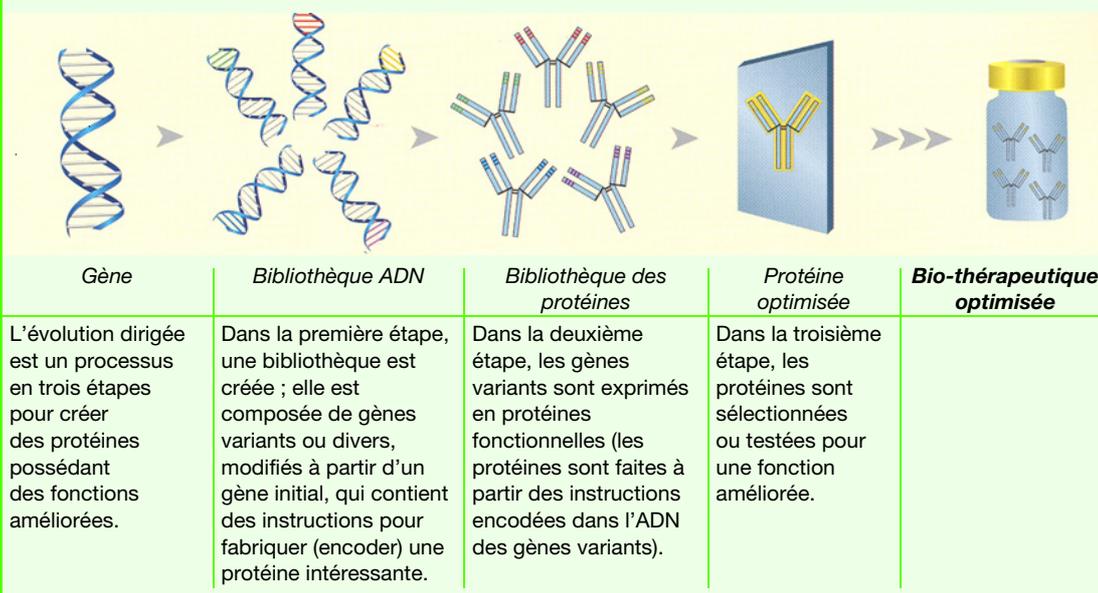
Alors qu'aux États-Unis, les sociétés de biotechnologies rivalisent avec les géants de l'industrie pharmaceutique, aucune en France n'a encore commercialisé de produits. Toutefois, on s'attend à l'aboutissement de nombreux projets dans un proche avenir (3-5 ans) et BioAlliance Pharma devrait lancer un premier médicament cette année.

Le retard pris par la France dans le domaine des biotechnologies explique en partie le recul de l'industrie pharmaceutique française qui est passée de 7,5 à 5,5 % sur le marché mondial ces dernières années. Les nouveaux médicaments issus des biotech sont encore souvent mis au point par des sociétés américaines, britanniques ou suisses,

Technologie de l'évolution pour améliorer les protéines

© Lilly France, avec leur aimable autorisation.

Actuellement le n° 4 mondial des entreprises de biotechnologies, Lilly a acquis une position de pionnier dans les médicaments issus des biotechnologies, en maîtrisant l'utilisation de la technologie de l'ADN recombinant pour concevoir des produits pharmaceutiques à base de protéines. Cette société a développé une vaste expérience avec les produits d'endocrinologie, tels que les insulines, l'hormone de croissance ou encore un nouvel agent ostéofacteur.



Biomédicaments disponibles en 2005 sur le marché français par aires thérapeutiques (source : LEEM, 2006).

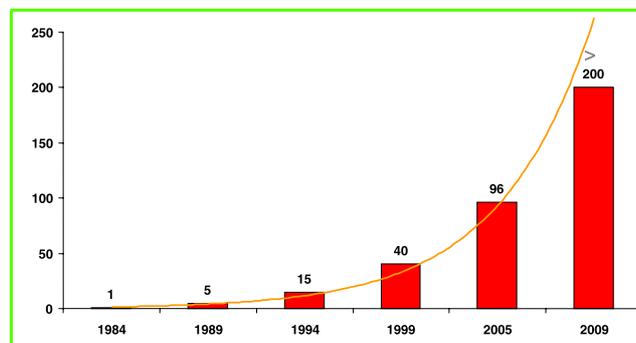
comme par exemple les deux derniers médicaments lancés par Roche, l'Herceptin® (cancer du sein) et l'Avastin® (cancer du côlon) qui sont issus des recherches de la biotechnologie américaine.

Mais l'évolution du secteur est perceptible depuis 1998. De nombreuses entreprises de petite taille s'engagent sur des projets biotechnologiques en recherche thérapeutique, génomique, thérapie génique ou cellulaire, et visent à établir des partenariats avec les acteurs français les plus actifs – tels Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Servier, Ipsen ou BioMérieux – pour préparer les futurs « blockbusters ». Les montants investis dans les biotech en 2006 ont doublé en

quelques semaines en fin d'année, pour atteindre un total de 268 millions d'euros.

Fin 2006, la France occupe la troisième place au niveau européen avec huit sociétés cotées en bourse⁽⁵⁾ :

- BioAlliance Pharma : créée en 1997, cette société concentre ses activités sur le problème de la résistance aux médicaments. Elle a notamment développé une technologie basée sur des nanoparticules (Transdrug®), destinée à contourner les résistances développées par l'organisme à de nombreux traitements thérapeutiques. Une application est actuellement en phase clinique sur le cancer primitif du foie.
- Cerep : créée en 1999, cette société développe des molécules pour son propre compte mais tire l'essentiel de ses revenus de son offre de services technologiques pour les laboratoires pharmaceutiques (80 % des ventes). Déjà en partenariat avec Sanofi-Aventis et Bristol-Myers Squibb, la société a signé des accords avec le laboratoire Servier.



Évolution et prévision du nombre de biomédicaments à venir sur le marché français (source : LEEM, 2006).



Répartition aseptique en flacons de verre sous isolateur rigide, © Transgène/Benoît Heller.

- ExonHit : fondée en 1997, cette société a développé des programmes ciblant de nouveaux médicaments, le diagnostic et les outils d'analyse du génome (biopuces). Allergan, Agilent et Bio-Mérieux font partie de ses principaux partenaires.

- Flamel Technologies, créée en 1990, est spécialiste de la libération contrôlée de médicaments, avec deux technologies phares : la première, Medusa®, basée sur des nanoparticules, est dédiée à la délivrance de protéines thérapeutiques ; la seconde, Micropump®, vise la libération de manière contrôlée de médicaments à base de petites molécules.

- Genfit : créée en 1999 et introduite en bourse en décembre dernier, cette société s'est concentrée sur la compréhension des gènes et s'est spécialisée dans la découverte et le développement de médicaments visant les maladies métaboliques et cardio-vasculaires. Déjà riche de 100 brevets, elle a développé des partenariats avec neuf grands groupes pharmaceutiques.

- Innate Pharma : créée en 1999 et cotée en bourse fin 2006, cette société s'est spécialisée dans l'immunothérapie, une approche inédite pour combattre le cancer et les maladies infectieuses.

- NiCox, créée en 1999, a signé deux contrats avec deux leaders mondiaux : Pfizer, pour ses médicaments libérant de l'oxyde nitrique, et Merck, pour le développement de médicaments hypertenseurs.

- Transgène, créée en 1979 et détenue à 53 % par Mérieux Alliance, est l'une des entreprises pionnières de l'industrie biotechnologique française. Axée sur l'immunothérapie et les maladies infectieuses, elle s'est recentrée sur l'oncologie dans le champ des vaccins thérapeutiques. Son produit le plus avancé est un vaccin contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus provoquées par le virus du papillome humain (marché estimé à 250 millions d'euros par an), un autre cible le cancer du poumon.

Et tout récemment, Cellectis, une start-up de l'Institut Pasteur fondée en 1999, spécialisée dans l'ingénierie du génome, « s'est félicitée du succès remporté » lors de son introduction en bourse.

En France, ce sont environ 400 sociétés qui emploient près de 9 000 personnes, dont une forte proportion de chercheurs. Les recherches menées par ces entreprises de biotechnologies concernent en priorité les domaines de la cancérologie, avec 16 % des molécules en développement, suivie par le système immunitaire (11 %), les maladies infectieuses (11 %), le système nerveux central et les maladies neurodégénératives (9 %), l'appareil digestif, le diabète et l'obésité (7 %), l'endocrinologie et les hormones (5 %), le cardio-vasculaire (5 %). On compte déjà plus de 190 nouveaux médicaments en développement au sein des

entreprises françaises, dont plus de 80 en phase clinique.

Pari sur l'avenir

L'industrie pharmaceutique doit rééquilibrer sa stratégie pour compenser les pertes de brevets, s'adapter au nouveau marché et combler le retard pris en recherche. Les signes sont encourageants pour le marché français, même si le contexte financier est difficile.

Dans ce domaine en forte croissance, les biotechnologies offrent de nombreuses thérapies nouvelles et prometteuses dont beaucoup sont encore en développement. Conquérir le nouveau territoire des biomédicaments, voilà un défi à relever pour les laboratoires français et les pôles de compétitivité, avec à la clé de véritables enjeux de santé publique, sociétaux et industriels, et des perspectives enthousiasmantes : progrès thérapeutique, création d'emplois, relance d'une économie innovante.

Notes

- (1) IMS (Intercontinental Marketing Services), maintenant dénommé IMS Health. Sur la base d'informations collectées auprès des professionnels de la santé et d'autres acteurs du système de soins, cette société américaine met en œuvre son expertise statistique pour publier des études de marché de référence qui aident les laboratoires pharmaceutiques dans la prise de décisions tactiques et stratégiques.
- (2) L'EPO (érythropoïétine) est une hormone sécrétée naturellement par les reins (80 %) et le foie (20%), qui stimule la production de globules rouges. Elle est prescrite aux insuffisants rénaux, aux patients souffrant d'anémie, et dans certaines chimiothérapies anticancéreuses.
- (3) Interféron : protéine naturelle fabriquée par les cellules de l'organisme. Les interférons inhibent la prolifération des cellules et stimulent les défenses immunitaires ; on les utilise par exemple pour traiter quelques formes de cancer ou de sclérose en plaque.
- (4) FDA: Food and Drug Administration. Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments qui autorise la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.
- (5) Source : France Biotech, Panorama 2006 des biotechnologies en France.

Pour en savoir plus

- France Biotech : association française des entreprises de biotechnologie et de leurs partenaires. Sa mission est de contribuer à hisser l'industrie française des biotechnologies au rang de leader en Europe.
www.france-biotech.org
- Le LEEM (Les Entreprises du Médicament)
www.leem.org
- Le Comité Adebiotech, issu de la fusion du Comité Biotech et d'Adébio, est une association loi 1901 dont l'objectif est de promouvoir les biotechnologies et leurs applications en France et les relations avec l'Europe et l'international.
www.adebiotech.org



Roselyne Messal

est secrétaire de rédaction
à *L'Actualité Chimique*.

Courriel : redaction@lactualitechimique.org