

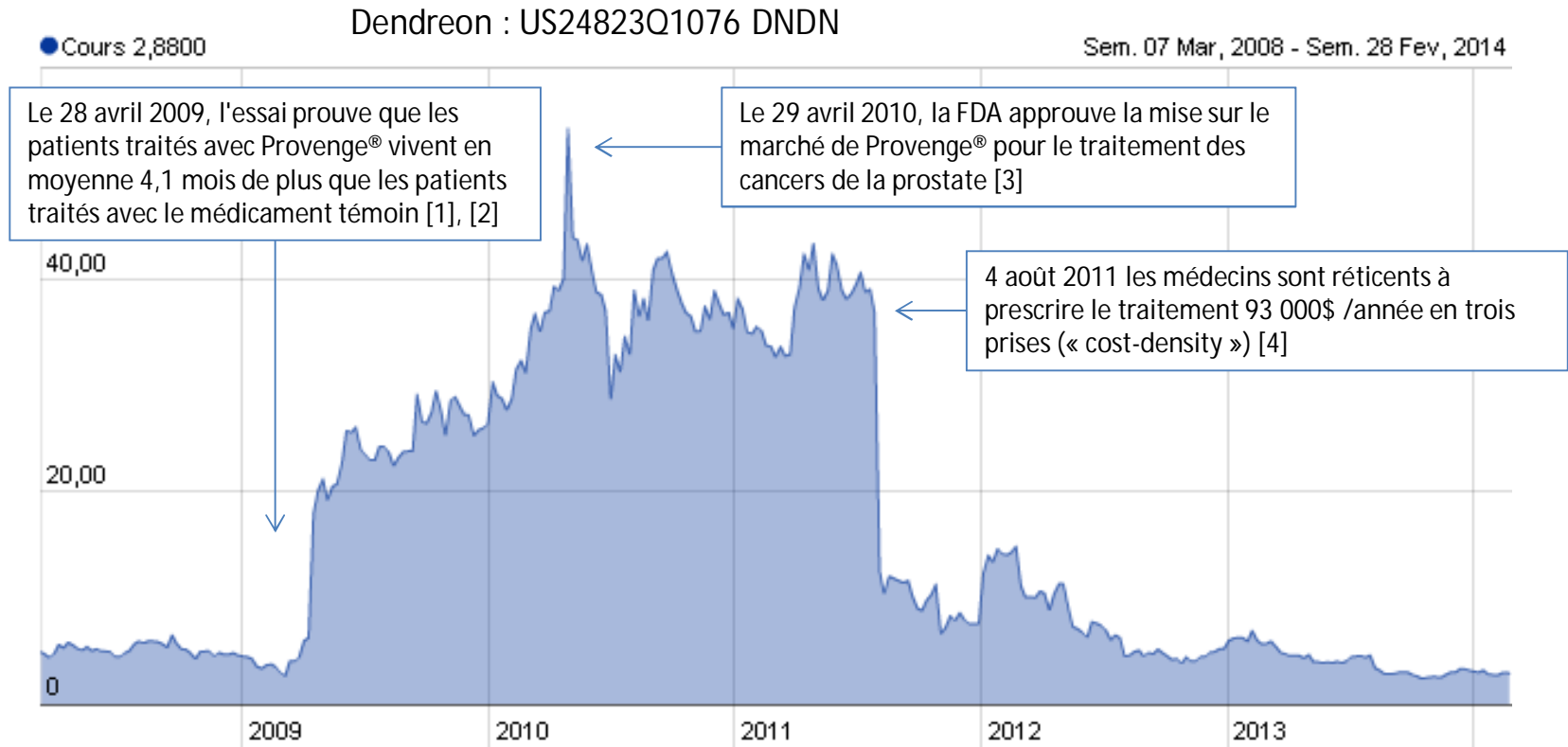
Soirée débat ESSEC Santé – Centrale Santé du 4 Mars 2014
La « bulle » pharma va-t-elle imploser dans 3 ans ?

Rétrospective du développement pharmaceutique.

Quels sont les freins à la productivité de la R&D ?

Goulven Theze, Business Development,
Evaluation Médico-économique, Statitec

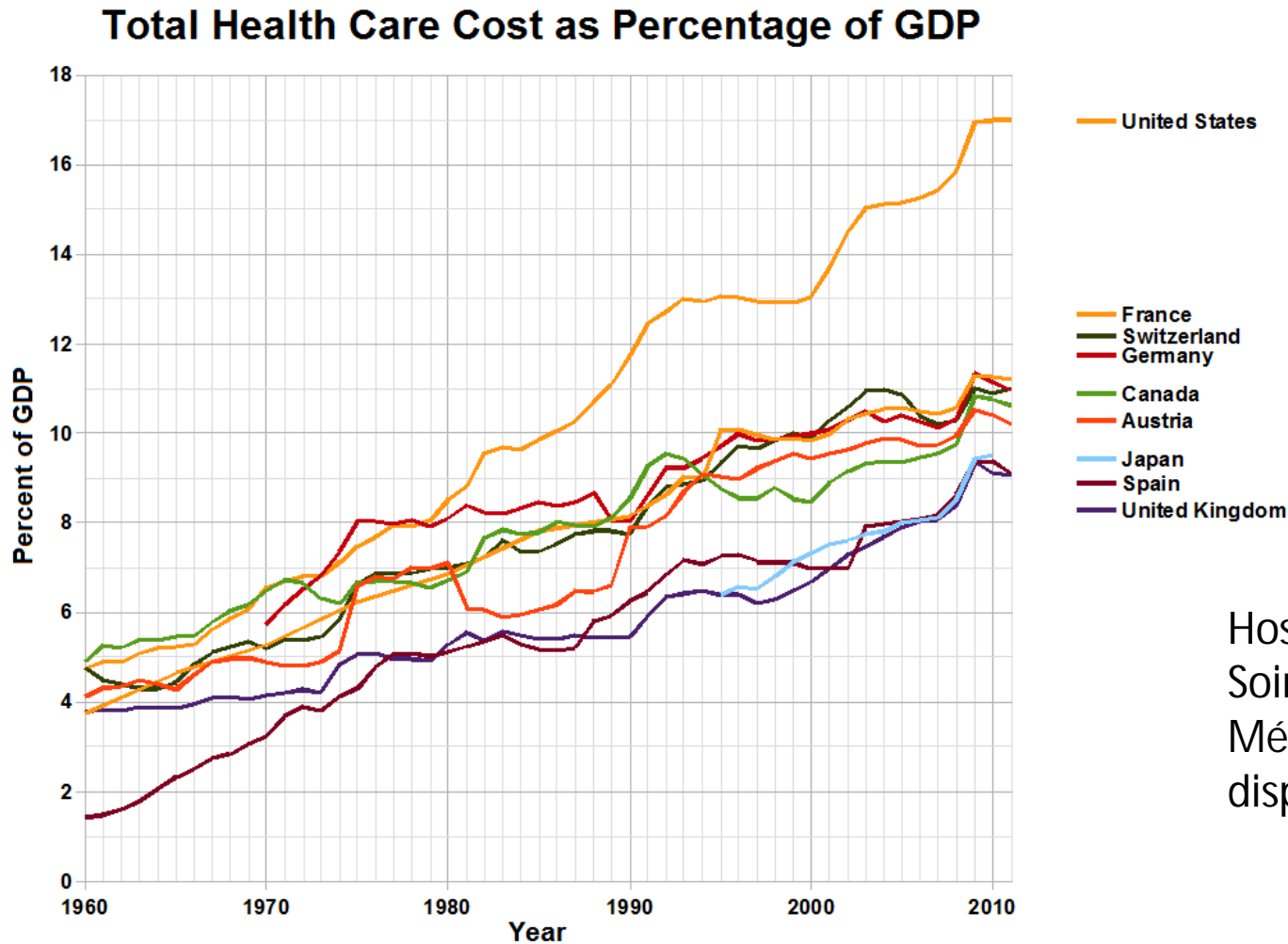
Bulle ?



Sources: [1] Higano, C. S., Schellhammer, P. F., Small, E. J., Burch, P. A., Nemunaitis, J., Yuh, L., ... & Frohlich, M. W. (2009). Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*, [lien](#); [2] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; [lien](#); [3] Food and Drug Administration. Summary review — summary basis for regulatory action: sipuleucel-T (Provenge). April 29, 2010. [lien](#); [4] WSJ health blog [lien](#)

1. Contexte
2. Productivité de la R&D
3. Approches actuelles d'amélioration
4. Perspectives

Les dépenses de santé augmentent constamment depuis 50 ans



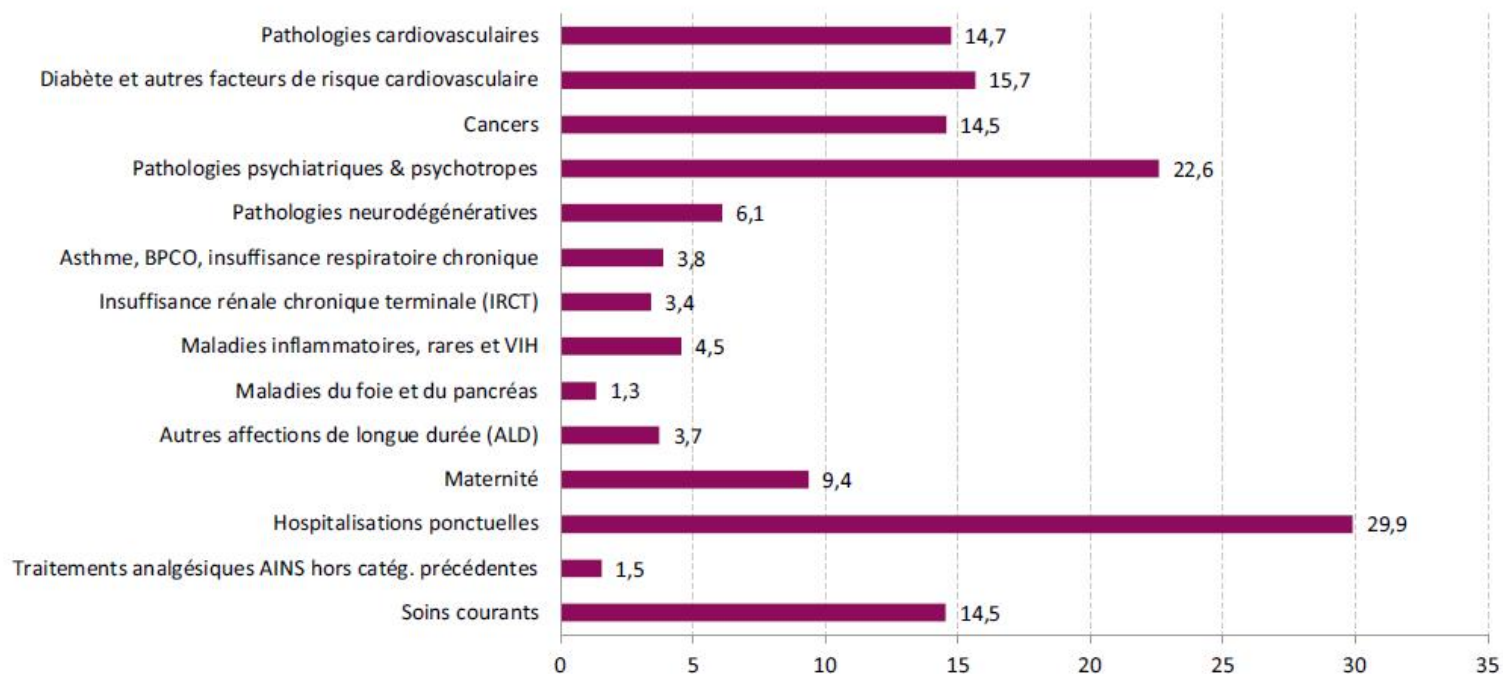
Hospitalisation : 44 %
Soins de ville : 30 %
Médicaments et dispositifs : 26 %

Source: OCDE 2011

146 milliards d'euros ont été dépensés par l'Assurance Maladie en 2011

Figure 1 - Montant des dépenses remboursées par pathologie - 2011

Tous postes de dépenses confondus - en milliards d'euros



Source : CNAMTS Rapport Charges Produits 2014 [lien](#)

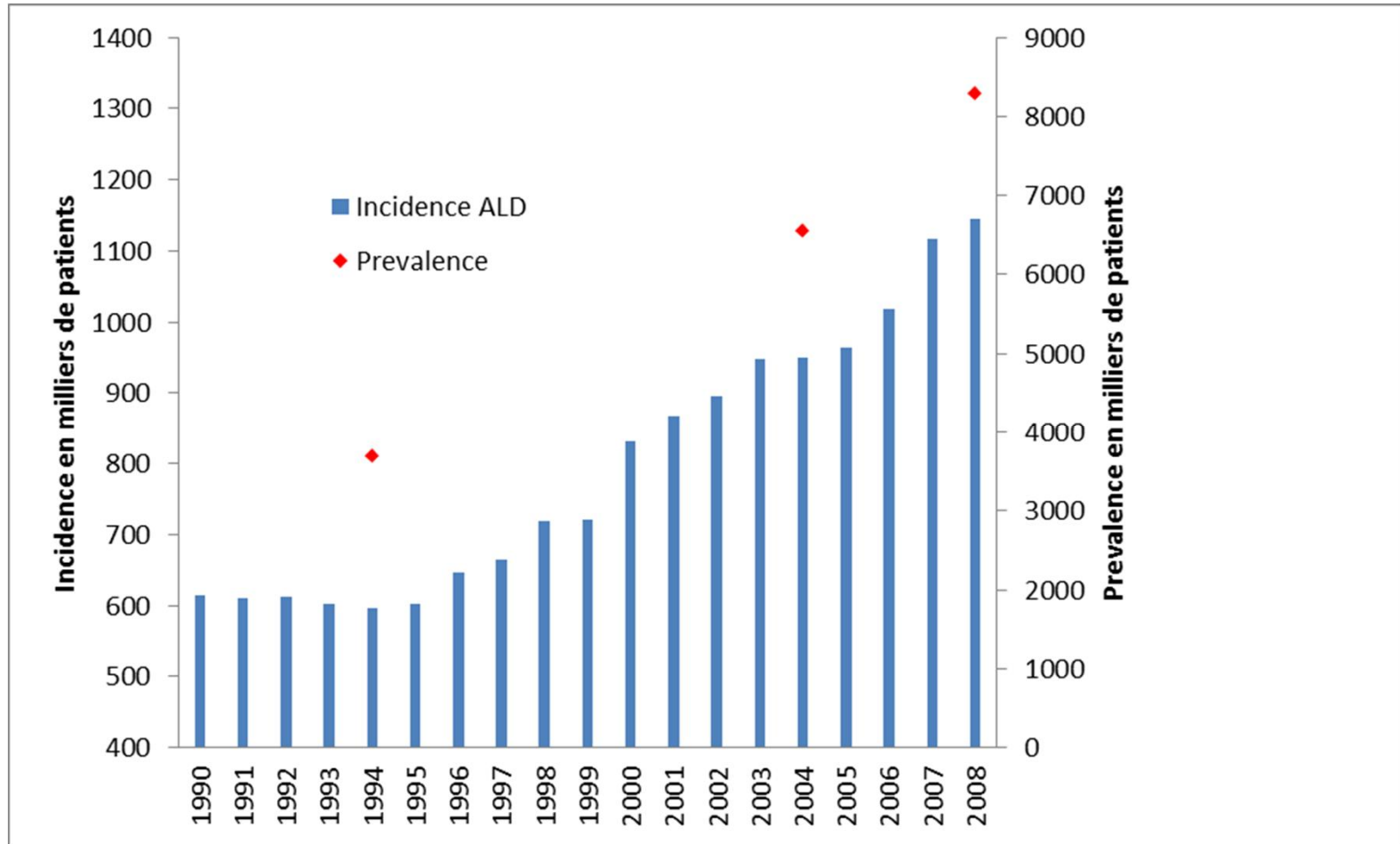
Les ALDs (Affection Longue Durée) représentent une part importante des dépenses de santé...

| Code | Libellé de l'ALD | Fréquence proratisée* | Dépenses totales** |
|------|--|-----------------------|--------------------|
| 30 | Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique | 1 510 253 | 13 182 473 131 |
| 8 | Diabète de type 1 et diabète de type 2 | 1 379 516 | 8 228 278 081 |
| 23 | Affections psychiatriques de longue durée | 855 451 | 8 963 576 739 |
| 12 | Hypertension artérielle sévère | 775 811 | 4 660 224 016 |
| 13 | Maladie coronaire | 672 464 | 4 183 306 259 |
| 5 | Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves | 468 838 | 3 308 291 772 |
| 3 | Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques | 294 937 | 2 181 704 105 |
| 14 | Insuffisance respiratoire chronique grave | 232 054 | 1 742 853 731 |
| 1 | Accident vasculaire cérébral invalidant | 197 835 | 1 765 732 973 |
| 15 | Maladie d'Alzheimer et autres démences | 181 745 | 1 479 453 954 |
| 9 | Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont Myopathie), Epilepsie grave | 173 944 | 1 251 073 573 |
| 22 | Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave | 141 338 | 930 402 050 |
| 6 | Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses | 128 810 | 956 036 436 |
| 24 | Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique évolutives | 100 548 | 474 722 675 |
| 7 | Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé et infection par le VIH | 84 989 | 1 100 059 269 |
| 19 | Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif | 68 634 | 1 545 548 101 |
| 16 | Maladie de Parkinson | 64 603 | 591 216 019 |
| 25 | Sclérose en plaques | 59 486 | 692 896 604 |
| 27 | Spondylarthrite ankylosante grave | 58 747 | 316 966 411 |
| 21 | Périartérite noueuse, Lupus érythémateux aigu disséminé, Sclérodémie généralisée évolutive | 44 948 | 275 055 501 |
| 17 | Maladies métaboliques héréditaires (MMH) nécessitant un traitement prolongé spécialisé | 39 091 | 277 632 138 |
| 20 | Paraplégie | 27 759 | 419 443 711 |
| 11 | Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves | 20 152 | 394 801 176 |
| 26 | Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25°) jusqu'à maturation rachidienne | 18 036 | 52 839 890 |
| 10 | Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles, acquises sévères | 11 584 | 105 618 678 |
| 2 | Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques | 9 545 | 178 584 302 |
| 29 | Tuberculose active et lèpre | 8 021 | 50 856 034 |
| 18 | Mucoviscidose | 5 194 | 116 618 234 |
| 28 | Suites de transplantation d'organe | 4 398 | 81 762 923 |
| 4 | Bilharziose compliquée | 126 | 723 794 |
| | Total patients en ALD 30 | 7 638 856 | 59 508 752 282 |
| | Total patients en ALD 31 | 369 774 | 2 503 800 431 |
| | Total patients en ALD 32 | 49 093 | 432 688 276 |
| | Cause médicale d'ALD non précisée | 562 524 | 2 747 927 422 |
| | Total patients en ALD | 8 620 247 | 65 193 168 409 |

* Les effectifs ont été proratisés pour chaque patient par leur nombre d'ald30, hors liste et polypathologie pour éviter les doubles comptes

** Ces montants incluent les soins de villes, l'hospitalisation privée (moyen court séjour, psychiatrie, SSR et autres (conv internationales, etbs non conv)) et l'hospitalisation publique (moyen court séjour, psychiatrie et SSR)

... Et le nombre de patients en ALD croît de plus en plus



Source : Etude CNAMTS 1990-2008 [lien](#)

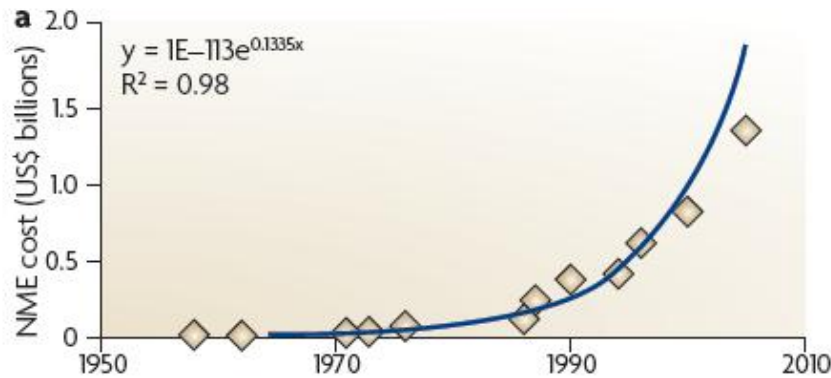
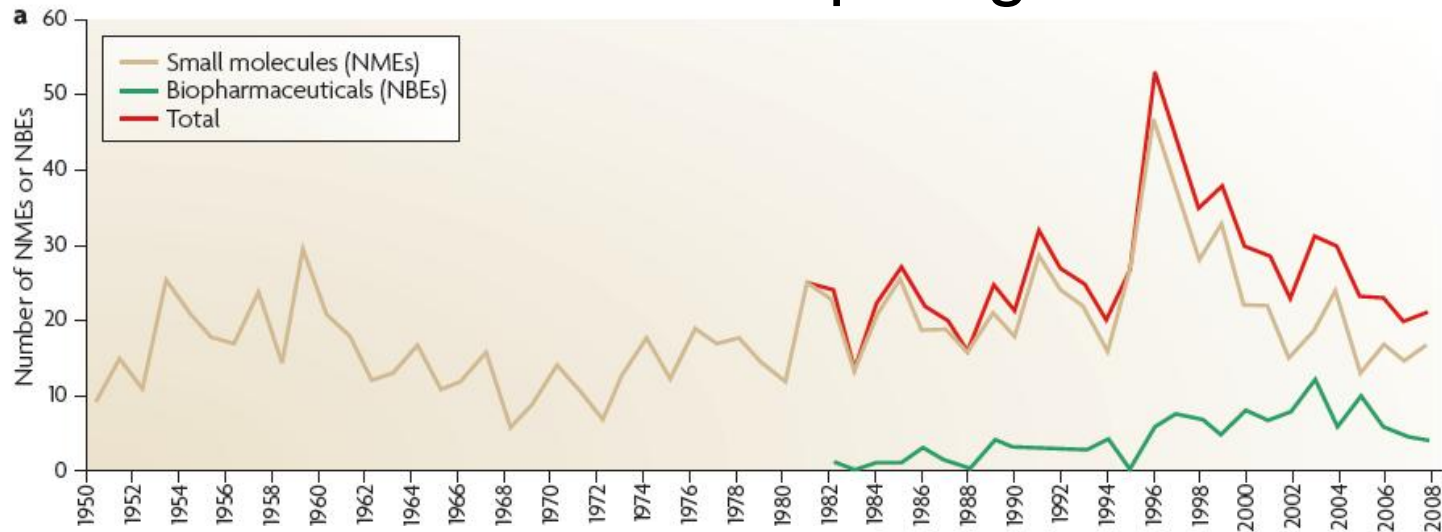
Le contexte réglementaire devient de plus en plus exigeant

- ✓ 1990 : médecine basée sur la preuve [1]
- ✓ 2010 : évaluation économique des stratégies de soins [2]
- ✓ 2014 : évaluation socioéconomique des politiques publiques [3]

Sources : [1] Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. *BMJ: British Medical Journal*, 312(7023), 71. [lien](#)
[2] Porter, M. E. (2010). *What is value in health care?*. *New England Journal of Medicine*, 363(26), 2477-2481. [lien](#) Annexes [lien](#)
[3] Mission Quinet, 2013, CGSP [lien](#)

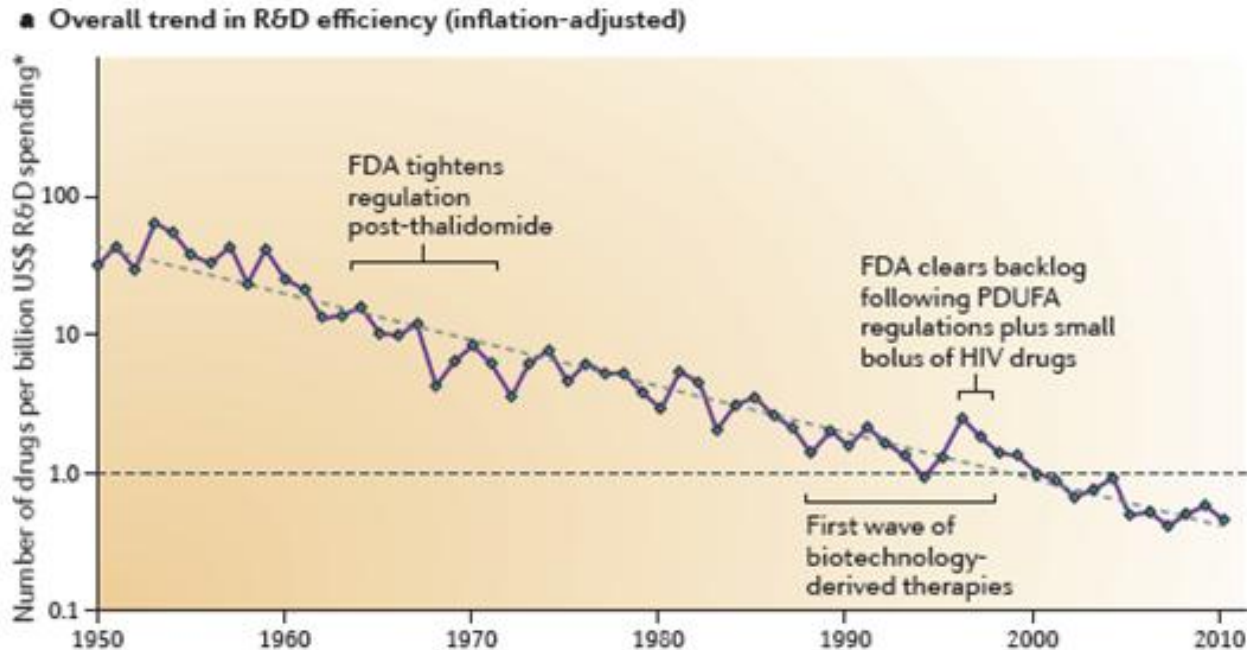
1. Contexte
2. Productivité de la R&D
3. Approches actuelles d'amélioration
4. Perspectives

Le nombre de nouvelles molécules découvertes par an (NMEs) reste constant alors que les investissements n'ont fait qu'augmenter



Source : Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(12), 959-968.

Pourquoi observe-t-on cette baisse de productivité ?



Est-ce parce que la recherche est plus chère ?

Est-ce parce que la recherche amène moins de produits jusqu'à l'AMM ?

Source : Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H., & Warrington, B. (2012). Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature reviews Drug discovery*,

Les taux d'attrition des phases-2 et des phases-3 ne fait qu'augmenter

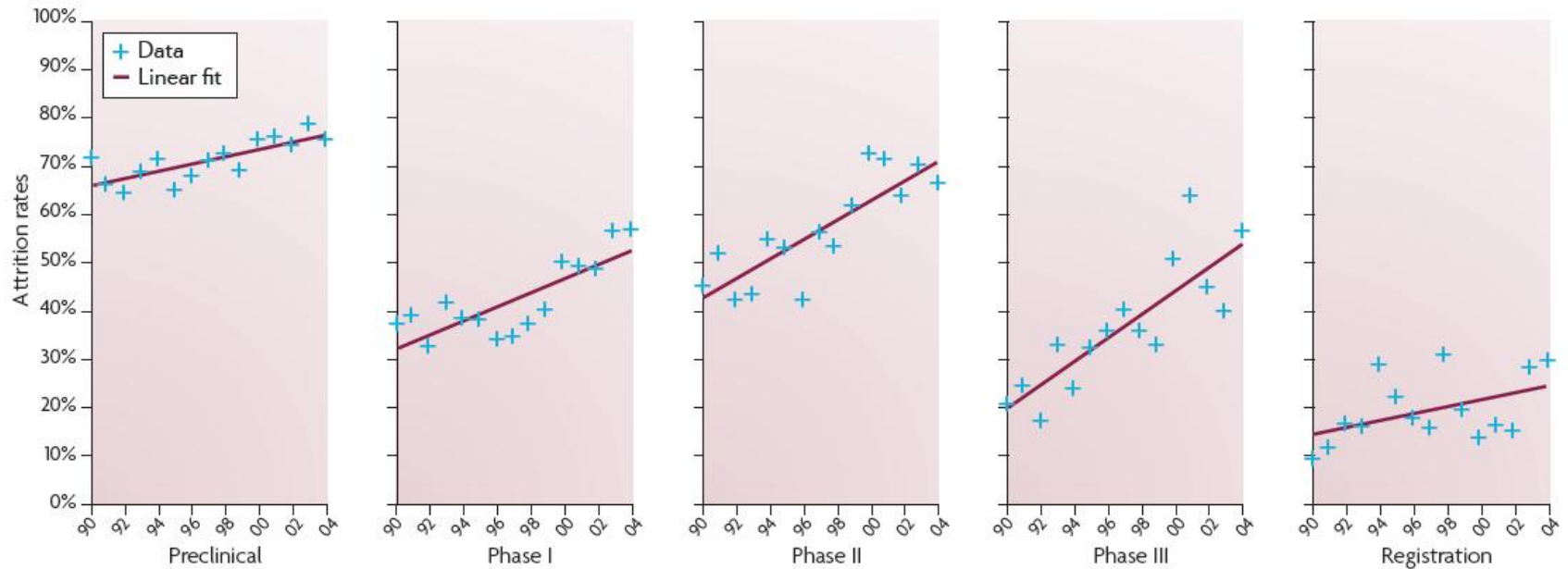
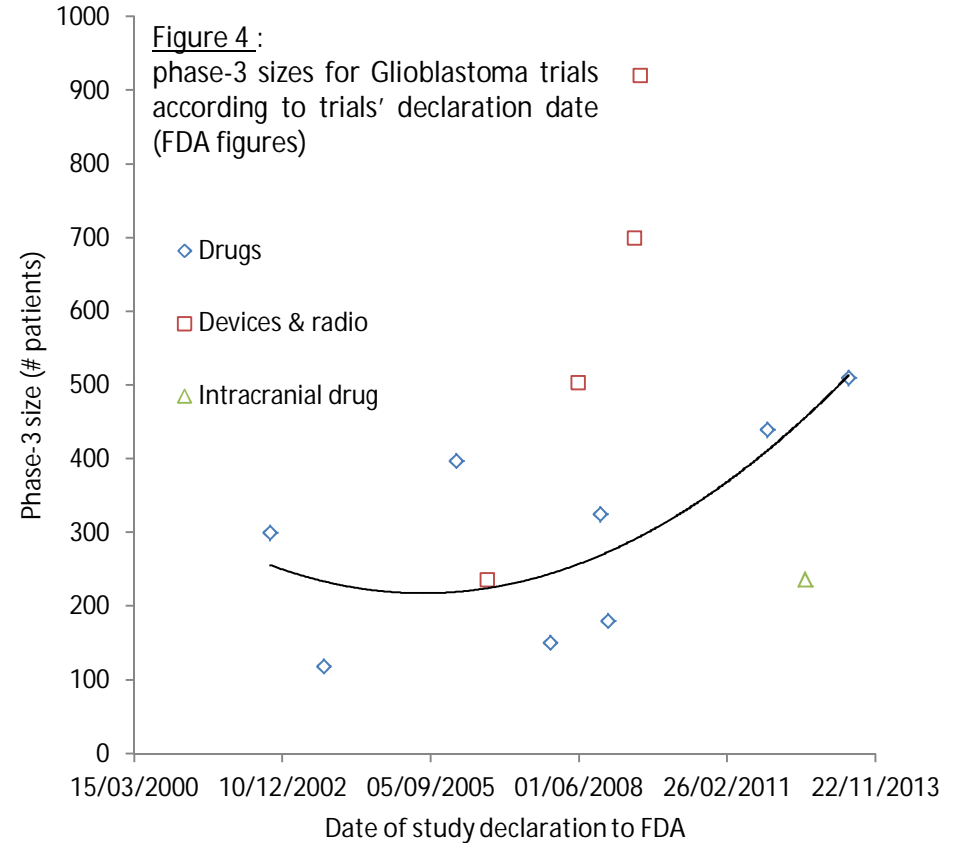
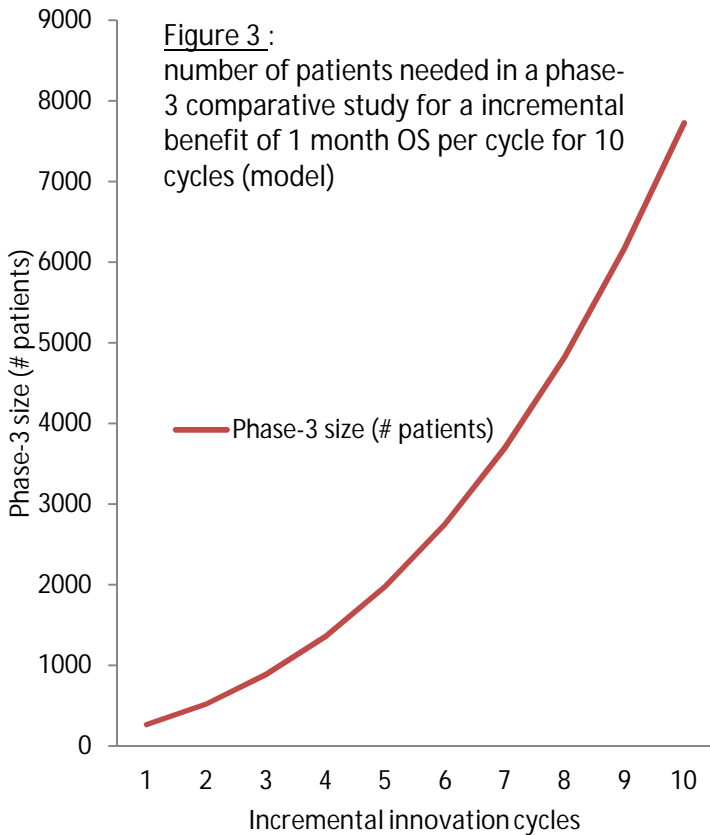


Figure 1 | **Trends in attrition rates of drug development projects.** Data are for projects started between 1990 and 2004 in the United States, Europe and Japan. Source: analysis of the Pharmaceutical Industry Database (BOX 1).

→ Les taux de succès sont de plus en plus faibles, on peut en conclure que la recherche amène moins de produits jusqu'à l'AMM

Source : Pammolli, F., Magazzini, L., & Riccaboni, M. (2011). *The productivity crisis in pharmaceutical R&D.* *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(6).

L'innovation incrémentale entraîne des phases-3 plus grandes pour prouver une efficacité supérieure

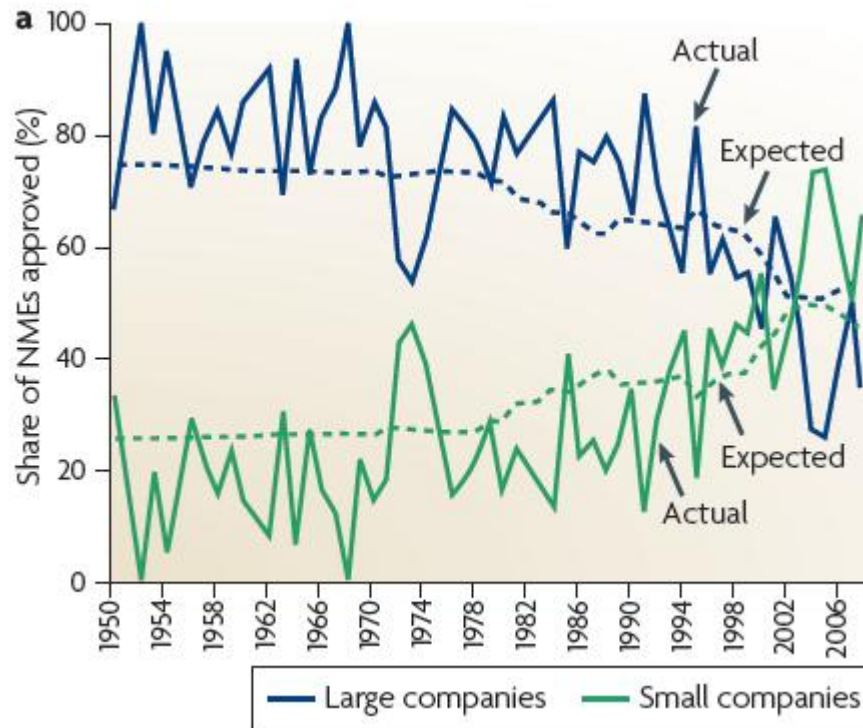


→ Dans une perspective d'innovation incrémentale, les contraintes réglementaires rendent les recherches plus coûteuses avec une probabilité d'échouer de plus en plus grande.

Sources : STATITEC, recherche et simulation ad hoc, Données de www.clinicaltrials.gov

1. Contexte
2. Productivité de la R&D
3. **Approches actuelles d'amélioration**
4. Perspectives

Approche 1 : réseau d'innovation



→ Les petites entreprises sont plus performantes en terme de productivité R&D, il est possible d'améliorer l'efficacité R&D en impliquant plus les entreprises de petite taille

Source : Munos, B. (2009). *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation*. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(12), 959-968.

Approche 2 : sélection précoce

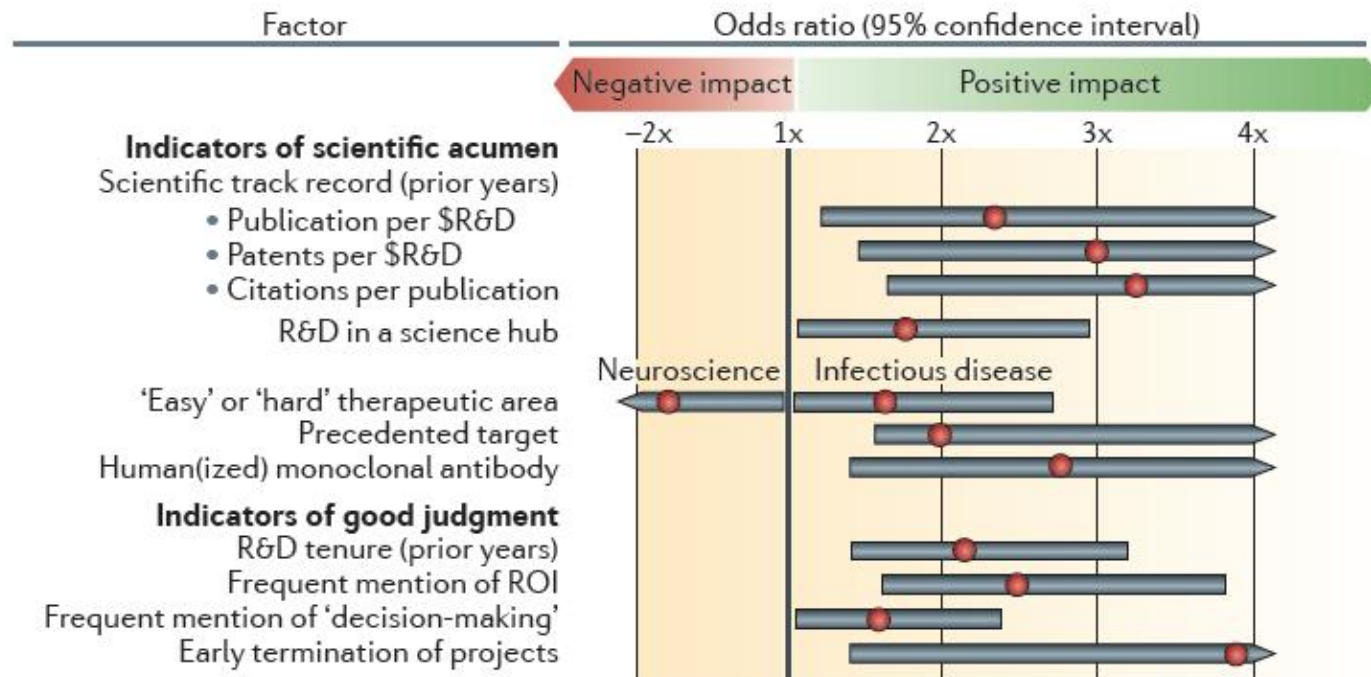
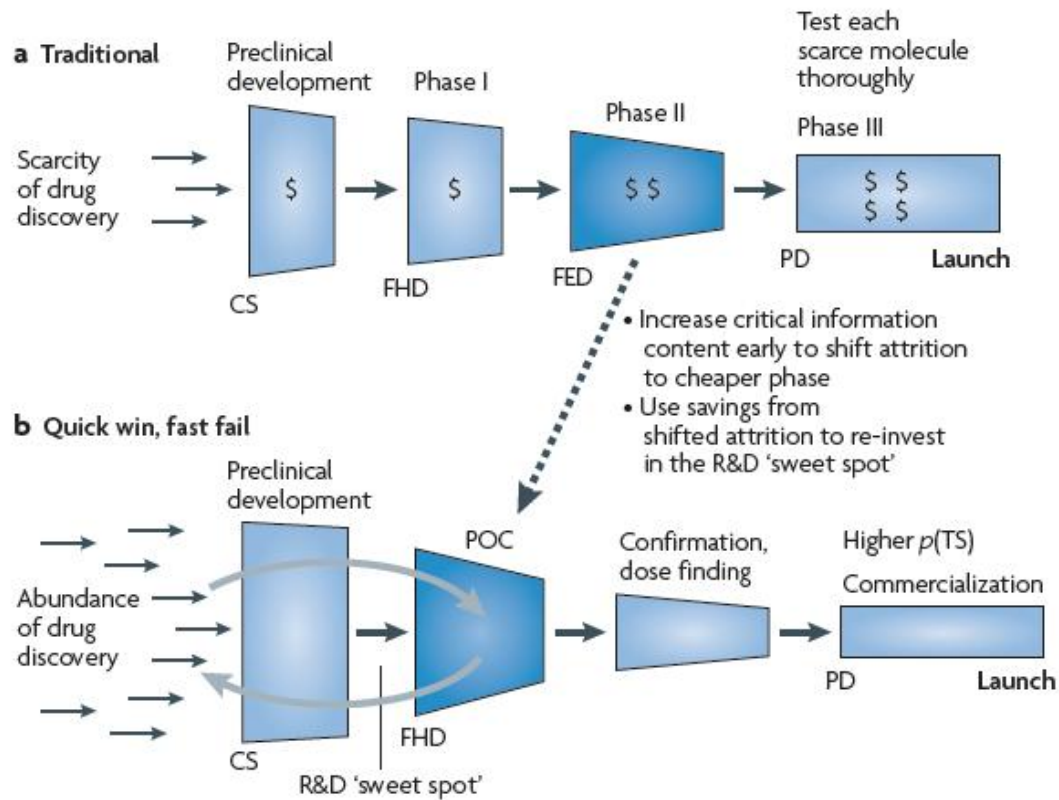


Figure 2 | **Factors correlated with success or failure in drug development.** These factors (laid out as in FIG. 1) have a statistically significant relationship with success or failure in our data set of 842 molecules. For details of the data set and analysis, see Supplementary information S1 (box). R&D, research and development; ROI, return on investment.

→ Eliminer les projets de manière précoce a un impact positif sur la productivité de la R&D, maîtriser ce processus de revue permettrait d'augmenter la productivité de la R&D

Source : Ringel, M., Tollman, P., Hersch, G., & Schulze, U. (2013). Does size matter in R&D productivity? If not, what does?. *Nature Reviews Drug Discovery*.

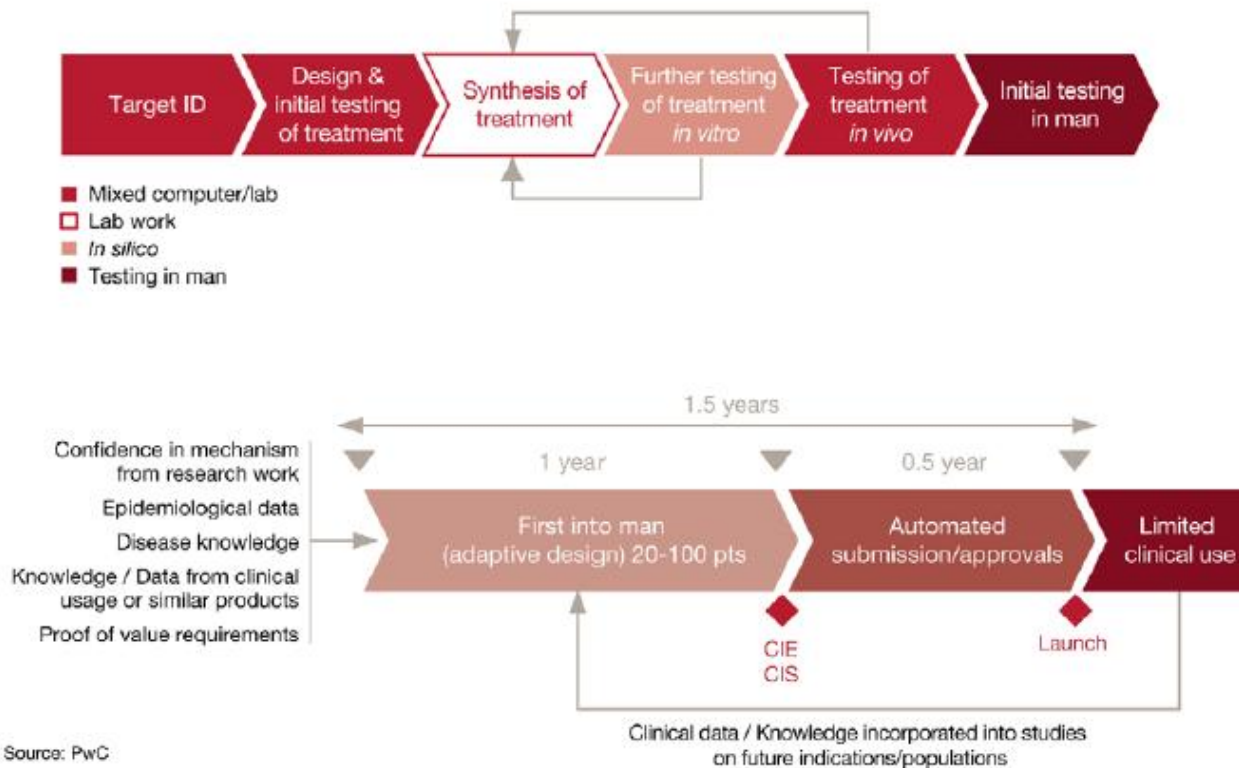
Approche 3 : preuve de concept précoce



→ Faire des preuves de concept d'efficacité multi-indications avec des doses mieux définies en préclinique permettrait de raccourcir le processus de développement d'une molécule

Source : Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature reviews Drug discovery*, 9(3), 203-214.

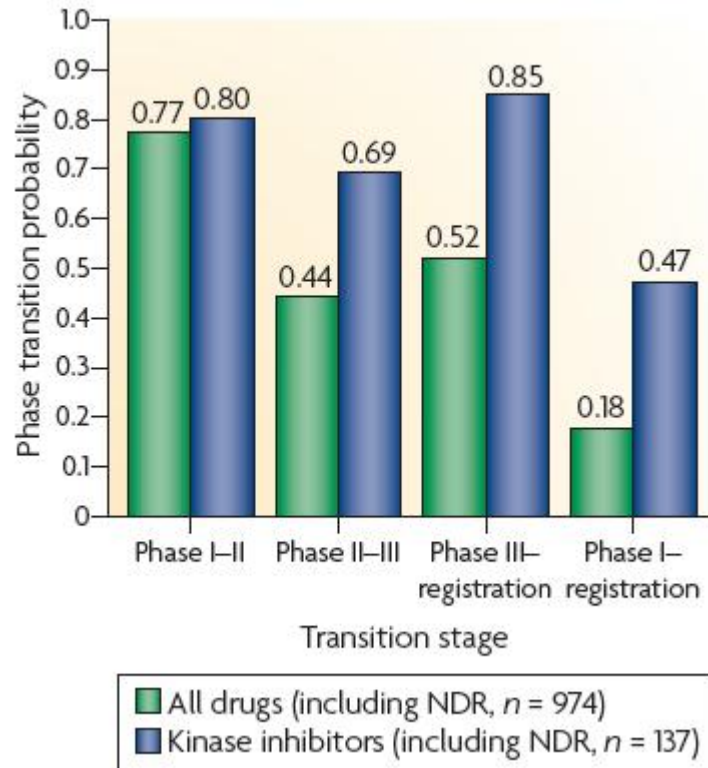
Approche 4 : accélération du processus réglementaire (R&D virtuelle)



→ Une mutualisation et une utilisation des connaissances issues des recherches antérieures (thésaurisation, modélisation) permettrait de diminuer le cycle de développement pré-clinique

Sources: PriceWaterhouseCoopers, *Pharma 2020: Virtual R&D – Which path will you take?*, 2008. PriceWaterhouseCoopers, *Introducing the Pharma 2020 Series*, 2011.

Approche 5 : utilisation de biomarqueurs



974 traitements innovants contre le cancer analysés ([lien](#)) de 1995 à 2007:

- taux de succès global 18%
- taux de succès pour les kinases bénéficiant de diagnostic avec biomarqueur 47%

NDR : *No Development Reported*

→ L'utilisation de biomarqueurs permet de multiplier par 2 le taux de succès des développements en oncologie

Source : Walker, I., & Newell, H. (2008). Do molecularly targeted agents in oncology have reduced attrition rates?. *Nature reviews Drug discovery*, 8(1), 15-16.

1. Contexte du développement pharmaceutique en 2014
2. Productivité de la R&D
3. Approches actuelles d'amélioration
4. Les freins
5. Perspectives

Perspectives

- ❑ Comment en est-on arrivé là ?
- ❑ Quelles améliorations sont possibles ?
- ❑ Quels moyens sont disponibles pour procéder à ces améliorations ?
- ❑ À quel horizon pourrait-on mesurer les effets de ces nouvelles initiatives ?
- ❑ Est-ce l'occasion de penser de manière différente ?

Options

| Ce qui fonctionne | Amélioration du processus | Amélioration de la capacité d'innovation |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crédit d'impôt ✓ Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ✓ Niveau de compétences : ingénieurs et docteurs en sciences ✓ Niveau de recherche et niveau d'adoption des innovations du corps médical hospitalier | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilisation de données antérieures pour générer les premières phases de développement (<i>Dry Lab</i>) ✓ Bénéficiaire d'outils de comparaison indirecte afin d'accélérer la preuve de concept (statistiques bayésiennes) ✓ Cadre théorique d'innovation (adéquation avec la demande sociale, utilité, partage de la valeur) ✓ Couple industrie-règlementaire convergeant sur des objectifs essentiels (guides pratiques, cellules prospectives, interfaces) | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Favoriser les temps de créativité dans les entreprises (<i>blue sky</i>) ✓ Favoriser les communautés d'innovation en sciences de la vie (<i>intellectual venture</i>, exemple en open-source) ✓ Bénéficiaire de mise à niveau du capital talent sur des compétences critiques d'avenir (CNAM, Collège de France) ✓ Hétérotopies : espaces/temps catalytiques et de réalisation de concept ✓ Lancer des défis à la manière des problèmes du prix du millénaire en mathématiques |

Soirée débat ESSEC Santé – Centrale Santé du 4 Mars 2014
La « bulle » pharma va-t-elle imploser dans 3 ans ?

Rétrospective du développement pharmaceutique.

Quels sont les freins à la productivité de la R&D ?

Goulven Theze, Business Development,
Evaluation Médico-économique, Statitec