

# MANUEL GEA : RAID SUR LA R&D !

Propos recueillis par Anne-Laure Languille

La bulle biopharma va-t-elle imploser ? La question agite le secteur depuis quelques semaines. Pour certains, l'engouement des investisseurs en faveur des biotech européennes s'explique par le retard que celles-ci doivent rattraper sur leurs consœurs américaines et n'a rien de spéculatif <sup>(1)</sup>. D'autres pensent, comme Manuel Gea, PDG de Bio-Modeling Systems et coprésident de Centrale Santé, qu'il y a bien une bulle biopharma et que c'est tout le modèle de la R&D biopharmaceutique qui doit être revu. Aux côtés de Caroline Conti, consultante chez Gfk Bridgehead et de Goulven Theze, responsable évaluation médico-économique chez Statitec, Manuel Gea nous explique comment cette fin de cycle donne l'occasion de créer un nouveau paradigme.



**Manuel Gea**  
PDG de Bio-Modeling Systems -  
Coprésident de Centrale Santé

**BIOTECHFINANCES** : Centrale Santé et Essec Santé organisaient en mars dernier un atelier intitulé « La bulle pharma va-t-elle imploser dans 3 ans ? ». Comment justifiez-vous l'existence de cette « bulle » et l'échéance des trois ans ?

**Manuel Gea** : Délaissant le modèle du médicament unique censé soigner des millions de patients, l'industrie biopharmaceutique s'engouffre depuis quelques années dans la médecine personnalisée. Sa stratégie est de réussir à vendre de faibles volumes de médicaments à des prix très élevés. Les biotech qui développent ces nouvelles molécules lèvent des fonds et signent des deals sur la base du chiffre d'affaires virtuel de ces thérapies ciblées, calculé au prix le plus fort. Or on observe que les payeurs sont de plus en plus réticents à rembourser les soins coûteux. L'exemple le plus récent est celui de la nouvelle génération de traitements contre l'hépatite C : les payeurs, certains régulateurs et les médias posent la question du prix de ces médicaments et commencent à parler de sélectionner les patients à qui le donner en priorité. Il est donc légitime de penser que dans 3 ans, lorsque la plupart des molé-

cules aujourd'hui en phase II ou III auront atteint le marché, leurs prix seront fortement revus à la baisse voire seront refusés au remboursement et les objectifs de vente des développeurs avec.

**BF** : Dans quelle mesure le comportement des payeurs pourrait-il impacter les stratégies de pricing des industriels ?

**Caroline Conti** : L'exigence accrue des payeurs sur les données d'efficacité et de survie, transforme radicalement les stratégies d'accès au marché des pharmas. L'expérience de Sanofi avec le Zaltrap aux États-Unis a particulièrement marqué le secteur. Zaltrap est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique, jusqu'ici traité avec des régimes de chimiothérapie de type FOLFIRI. Le prix initialement proposé par Sanofi pour Zaltrap était de 11 000 \$ par mois, soit 130 000 \$ le traitement complet d'un an. Or la survie moyenne des patients sous Zaltrap et FOLFIRI atteint 13 mois contre 12 pour un régime FOLFIRI seul... Qui voudra, et surtout pourra (un Américain doit avoir l'argent sur son compte car avec un cancer on ne peut pas emprunter), déboursier 130 000 \$ pour un traitement qui n'augmente l'espérance de vie que d'un mois ? Dans n'importe quelle autre industrie, un produit qui n'offre pas ou peu d'avantage sur son concurrent et coûte le double du prix, n'a aucune chance d'atteindre le marché. A la suite de ce prix proposé par Sanofi, des voix se sont levées contre le Zaltrap, le Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York refusant même de l'acheter et publiant une tribune dans le New York Times pour justifier sa décision. Trois semaines après, Sanofi a baissé de moitié le prix de son médicament. Il y a fort à parier que ce cas particulier se reproduise dans les années à venir.

**BF** : Outre le problème du remboursement, vous faisiez le constat, lors de cet atelier, du coût déraisonnable de la recherche par rapport à sa faible productivité. Qu'est-ce qui freine la R&D aujourd'hui ?

**Goulven Theze** : Les investissements en R&D ont en effet bondi à partir des années 1990 alors que le nombre de nouveaux médicaments mis sur le marché reste constant. À quoi doit-on ce phénomène ? Non pas à la recherche qui coûterait plus cher, mais bien au taux de succès de plus en plus faible des molécules en développement. Le taux d'attrition des phases II et III a augmenté de 20 points entre 1990 et 2004. Cette baisse de productivité s'explique en partie

par le durcissement du contexte réglementaire, économique et politique. Depuis la fin des années 1990, les laboratoires ont du prouver la supériorité de leurs molécules par rapport aux traitements existants pour obtenir les autorisations de mise sur le marché ; depuis les années 2000, l'évaluation socioéconomique des médicaments est entrée en pratique pour la fixation du prix et le remboursement et en 2014, on parle carrément de rationalisation des politiques publiques en général. Les agences ne réfléchissent plus à la seule échelle du médicament mais à celle de la branche santé. Chaque nouvelle exigence vis-à-vis du progrès se traduit le plus souvent par des taux de succès de plus en plus réduits. Par exemple, lorsque l'industriel doit prouver l'efficacité supérieure de son médicament par rapport à un autre, les agences réclament des phases III avec beaucoup de patients, et plus la différence en supériorité est réduite, plus l'essai risque d'échouer.

**Manuel Gea** : De façon plus générale, la recherche biopharmaceutique est enfermée dans une vision cartésienne qui

« L'exigence accrue des payeurs transforme radicalement les stratégies de market access des pharmas »  
Caroline Conti

ne permet pas de résoudre tous les problèmes biologiques, par essence complexes. Reprenons l'exemple des thérapies ciblées en oncologie : médecins et industriels misent dessus car cibler la cause même du cancer, la mutation d'un gène, semble une solution implacable. Sauf que, si les thérapies ciblées permettent à court terme d'obtenir des progrès significatifs, à long terme, l'approche n'est pas viable. Une tumeur n'est pas constituée d'une seule mais de plusieurs mutations. Il faudrait -si l'on suit la logique personnalisée- cibler toutes les mutations avec des

combinaisons de traitements, ce qui est invisable. Ces thérapies tuent certaines cellules des tumeurs, en effet, mais augmentent la résistance d'autres. Il faut donc sortir de ce raisonnement et tourner le problème autrement. Ce qui importe *in fine* pour le clinicien et son patient, ce n'est pas de combattre la tumeur en elle-même, même si cela reste l'idéal, mais avant tout l'apparition des métastases. Nous avons donc imaginé chez Bio-Modeling Systems, dès 2009, une approche complémentaire permettant de confiner la tumeur afin d'éviter le risque de propagation des cellules malignes. Nous sommes partis des tissus sains autour de la tumeur -et non de la tumeur, et avons imaginé comment les reconfigurer pour « l'isoler » et éviter la sortie des cellules de la tumeur pour produire des métastases. L'intérêt industriel de cette approche complémentaire est que nous avons changé de domaine médical (la différenciation tissulaire) et que les thérapies potentielles ne seront vraisemblablement pas protégées dans l'application cancer. La recherche doit ainsi parfois recourir à une approche heuristique<sup>(2)</sup> et pas seulement computationnelle pour sortir de situations de blocage.

**BF : L'incapacité d'une majorité de chercheurs à penser autrement serait une des raisons du déclin de la R&D biopharmaceutique ?**

**M. G. :** La recherche est organisée en unités superspécialisées qui cantonnent lesdits chercheurs à leurs technologies ou leur domaine d'intérêt scientifique et les empêchent d'en sortir afin de penser les problèmes différemment. Généticiens, microbiologistes, biochimistes... C'est dans les années 70, avec le développement de la biologie moléculaire, que les chercheurs spécialistes ont pris le pouvoir au détriment des biologistes et physiologistes généralistes. Ils vont par exemple étudier en profondeur le couple cible-récepteur mais indépendamment de l'environnement de ces derniers, alors qu'il est crucial de considérer un système à travers ses interac-



« Le taux d'attrition des phases II et III a augmenté de 20 points entre 1990 et 2004 »

Goulven Theze

unique d'intégration complexe non-linéaire et ne pas croire qu'elles le remplaceront.

**BF : Quelles solutions préconisez-vous pour réduire les échecs et le coût de la R&D biopharmaceutique ?**

**G. T. :** Je distingue cinq pistes d'amélioration qui sont, pour certaines, déjà empruntées par les industriels. La première consiste à associer les petites entreprises à la recherche de nouveaux médicaments.

Celles-ci ont une R&D plus performante car elles sont astreintes à des passages en revue réguliers de leur molécule par leurs partenaires financiers ou autres, ce qui permet de mieux prévenir l'échec. Deuxième piste, les pharmas doivent décider, dès la préclinique, du sort de leurs projets. Un arrêt en amont du développement réduit les coûts et augmente la productivité R&D. Troisième solution, il faut réduire le temps du développement, en sortant du traditionnel « *préclinique, phase I, II, III* ». Les industriels doivent déterminer, dès la préclinique, des preuves d'efficacité de leur candidat et son dosage, et organiser un premier essai chez l'homme multi-indications de sorte que les études suivantes soient simplement des étapes de confirmation. Quatrième option, on peut accélérer la préclinique en ayant recours de façon plus systématique aux données de recherche antérieures et aux outils de modélisation et, si les agences du médicament vont dans ce sens, débiter plus rapidement les essais chez l'homme. Enfin, dernière piste, l'utilisation de tests diagnostiques compagnons multiplie par deux le taux de succès des développements en oncologie.

tions. L'avènement des « omics » a porté cette superspécialisation de nos scientifiques à son comble. On a pensé qu'il suffirait d'avoir de gros calculateurs pour comprendre tous les mécanismes biologiques et l'on s'est engouffré dans l'eldorado des technologies de l'information. Elles sont nécessaires, Bio-Modeling Systems emploie d'ailleurs des bioinformaticiens, mais elles doivent être considérées comme des outils pour démultiplier la force de frappe du génie humain et de sa capacité

**M. G. :** Nous sommes à la fin d'un cycle d'innovation qui avait commencé avec la découverte de l'ADN et l'avènement de la biologie moléculaire. Il devient urgent de construire un nouveau paradigme en redéfinissant les compétences clés nécessaires pour démultiplier la recherche biomédicale. Il faut redonner leur leadership aux biologistes et physiologistes intégrateurs généralistes tout en les associant à des chercheurs experts dans un modèle qui doit faire collaborer l'intelligence humaine créatrice et la puissance des outils de modélisation. Les instances décisionnelles (financiers, agences réglementaires, etc.) doivent elles aussi changer leur façon de procéder pour que les innovations de rupture puissent accéder au marché. Leur processus d'évaluation ne doit plus reposer sur le consensus des experts mais sur leur désaccord, condition nécessaire pour détecter une rupture. Il faut alors ajouter au débat les inventeurs de la technologie lorsqu'elle vient d'un autre secteur d'activité et les utilisateurs potentiels qui sont les mieux placés pour décider de l'intérêt de la rupture.

**BF : Comment intervenez-vous concrètement pour mettre en place ce nouveau système ?**

**M. G. :** Il ne s'agit pas de bouleverser tout un système mais de faire progressivement changer les choses. Je pousse notamment l'idée auprès de la DG recherche de la Commission européenne pour que 25 % de son budget Horizon 2020 soit consacré à la « *vraie* » recherche d'innovations de rupture selon une procédure originale que j'ai

décrite. On pourrait faire la même chose au sein des entreprises, comme la division « *aventure* » de la société 3M que j'avais étudiée durant mon DEA de sociologie ou pour les programmes financés par le FUI ou l'ANR par exemple. En France, je suis très très actif dans de nombreuses organisations professionnelles : je suis co-fondateur du

Comité biotech du Leem, du pôle Médicen Paris Région et suis vice-président d'Adebiotech et co-leader du groupe Prospective du Comité sciences de la vie et la santé du Medef. J'observe à travers ces différents mandats que l'exigence accrue des payeurs est une bonne chose qui va permettre de lutter contre la pensée dominante souvent dogmatique et replacer au cœur de la recherche la diversité des idées et des concepts, recette éprouvée des grandes découvertes scientifiques. ●

« Redéfinir les compétences clés nécessaires pour démultiplier la recherche biomédicale et construire un nouveau paradigme »

Manuel Gea

(1) Lire Bulle biotech, y es-tu ? dans le n° 627 de BF du 3/03/2014.

(2) Lire La modélisation heuristique au service de la recherche biomédicale dans le n° 602 de BF du 15/07/2013.