

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 31, Octobre, 2014 à POITIERS
par Monsieur Philippe ROCOLLE
10/07/1987

Les enjeux des Partenariats Public-Privé européens IMI/IMI2, dans la
recherche et l'innovation du domaine de la santé

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Olivier

Membres : Monsieur Nicolas Grégoire, Maître de conférences
Madame le Professeur Sandrine Marchand en qualité de Co-
Directrice de thèse
Madame Nathalie Piton, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame Nathalie Piton

philippe.r
ocolle@sa
nofi.com

Signature numérique de
philippe.rocolle@sanofi.co
m
DN :
cn=philippe.rocolle@sanofi.
com
Date : 2014.10.28 17:38:00
+01'00'

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 31, Octobre, 2014 à POITIERS
par Monsieur Philippe ROCOLLE
10/07/1987

Les enjeux des Partenariats Public-Privé européens IMI/IMI2, dans la
recherche et l'innovation du domaine de la santé

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Olivier

Membres : Monsieur Nicolas Grégoire, Maître de conférences
Madame le Professeur Sandrine Marchand en qualité de Co-
Directrice de thèse
Madame Nathalie Piton, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame Nathalie Piton

Liste des enseignants



UNIVERSITE DE POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Année Universitaire 2013-2014

Pharmacie

Professeurs

- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, Chimie Thérapeutique
- LEVESQUE Joël, Pharmacognosie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques
- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique
- **PAST - Maître de Conférences Associé**
- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien
- **Professeur 2nd degré**
- DEBAIL Didier
- **Maître de Langue - Anglais**
- LILWALL Amy

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

Remerciements

La thèse de pharmacie est l'aboutissement de mes études et il me semble difficile, voire impossible de remercier toutes les personnes m'ayant aidé ou soutenu tout au long de mes études. Quant à ceux que je n'ai pas cités, rassurez-vous je ne vous ai pas oublié.

Je remercie mes parents, **Anna et Jean Rocolle** pour leur soutien permanent et sans qui je ne serais pas là pour écrire ce document. Une attention particulière à Jean Rocolle pour sa relecture et ses précieux conseils.

Sur le plan professionnel je remercie particulièrement,

Nathalie Piton pour m'avoir épaulé et soutenu pendant mon stage et d'avoir accepté de codiriger ma thèse.

Sandrine Marchand pour sa relecture et ses commentaires et pour avoir accepté de codiriger ma thèse.

Jean Christophe Olivier pour avoir accepté la présidence.

Nicolas Grégoire pour avoir accepté d'être membre du jury.

Jean Bouthier pour sa relecture et ses commentaires toujours très pertinents.

Laurence Mazuranok pour son aide très précieuse tout au long de la rédaction.

Je remercie aussi toutes l'**IMI office de Sanofi Aventis** (France et Allemagne).

Je remercie aussi **Snjezana Klinnik** et **Philippe Bordes**.

A **Fred** mon frère.

Une mention toute particulière à **Anne Marie Madjalian** pour son soutien permanent. Tu as toujours été là pour moi.

Une forte pensée à **Louise Rocolle, Malgosia Krogulec & Tante Simone**

Je dédie mon travail à ma Grand-mère **Maria Krogulec**

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS	I
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIERES	1
AVANT-PROPOS	4
INTRODUCTION	5
PARTIE 1. UNE NOUVELLE STRATEGIE DE RECHERCHE ET D'INNOVATION SOUTENUE PAR LES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVE	6
1. RECHERCHE, DEVELOPPEMENT ET INNOVATION EN SANTE	7
1.1. LA R&D	7
1.1.1. Un processus long, en moyenne 15 ans	7
1.1.2. Des exigences réglementaires croissantes	12
1.1.3. Des coûts exponentiels et une innovation déclinante	13
1.1.4. La propriété intellectuelle	17
1.2. DES BUSINESS MODEL A SUCCES ... ET APRES ?	18
1.2.1. Cycle de vie du médicament	18
1.2.2. Stratégies des pharmas	19
1.2.3. Des situations scientifiques plus complexes	20
1.2.4. Adaptation aux changements et aux challenges	22
2. LES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVES (PPP) EUROPEENS DANS L'ENVIRONNEMENT DE LA SANTE	23
2.1. UN ETAT DES LIEUX	24
2.1.1. Définitions	24
2.1.2. Les Programmes Cadre	25
2.2. LES AMBITIONS DES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVE EN SANTE	27
2.3. INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE (IMI)	29
2.3.1. La genèse	29
2.3.2. L'Agenda de Recherche Stratégique (SRA)	30
2.3.3. Participation des EFPIA	31
2.3.4. Propriété Intellectuelle	32
3. DE IMI A IMI2 : LES GROUPES DE GOUVERNANCES STRATEGIQUES SOUS IMI2 EN TANT QUE MOTEUR DE L'INNOVATION DANS LA SANTE	33

3.1.	L'AGENDA DE RECHERCHE STRATEGIQUE	33
3.2.	PROCESSUS DE DECISION DES PHARMAS « BRAINSTORMING »	34
3.3.	CHAMPS D'APPLICATION ELARGIS	35
3.4.	AUGMENTATION DU BUDGET ET INTEGRATION « INTERNATIONALE »	36

PARTIE 2. LA MISE EN PLACE DE PARTENARIATS PUBLIC-PRIVE SOUS IMI-IMI2 ET L'EXECUTION **39**

1.	PHASE DE PREPARATION	40
1.1.	LA NAISSANCE D'UNE IDEE (APPEL A PROJET) (FIGURE 15)	40
1.2.	EXPRESSION OF INTEREST (EOI) (DECLARATION D'INTERET) (FIGURE 16)	41
1.3.	FULL PROJECT PROPOSAL (FPP) (FIGURE 17)	42
1.3.1.	Quelques définitions avant de commencer :	43
1.3.2.	Le FPP	43
1.3.3.	Gouvernance d'un projet IMI	44
1.4.	EVALUATION	45
1.4.1.	Experts	45
1.4.2.	Observateurs	46
1.4.3.	Critère d'évaluation et Notation	46
1.4.4.	Critères d'éligibilités de l'EOI	46
1.4.5.	Critères de non éligibilité (de l'EOI)	47
1.4.6.	Un processus d'évaluation.	47
1.4.7.	Conflit d'intérêt et transparence	48
2.	PHASE DE NEGOCIATION: (FIGURE 19)	48
2.1.	PROJECT AGREEMENT (PA) (FIGURE 20)	50
2.2.	GRANT AGREEMENT (GA)	51
3.	PHASE D'EXECUTION (FIGURE 21)	51
3.1.	COORDINATEUR	51
3.1.1.	Le coordinateur scientifique	51
3.1.2.	Consortium manager	52

PARTIE 3. LES IMPACTS DES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVE (IMI) DANS LA RECHERCHE ET L'INNOVATION **55**

1.	IMI : UNE REUSSITE	56
1.1.	EXCELLENCE SCIENTIFIQUE	56
1.2.	REUSSITE MAJEURE	57
1.2.1.	Les PME	57
1.2.2.	Mobilisations	58

1.2.3. Une collaboration améliorée	59
2. UN IMPACT MARQUE	60
2.1. R&D ET EFFICACITE	61
2.1.1. Maladies métaboliques	62
2.1.2. EUROPAIN	64
2.2. FORMATION ET EDUCATION	65
2.2.1. EMTRAIN	65
2.2.2. Eu2P	66
2.3. LA SECURITE DES PATIENTS	66
2.3.1. SAFE-T	67
2.3.2. eTOX	68
2.4. MEGA DONNEES DANS LA SANTE	69
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	<u>71</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>75</u>
<u>TABLE DES FIGURES</u>	<u>81</u>
<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	<u>82</u>
<u>ABREVIATIONS</u>	<u>83</u>
<u>SERMENT DE GALIEN</u>	<u>85</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>87</u>

Avant-propos

Avant d'aborder le thème de cette thèse, les enjeux de partenariats public-privés européens dans la recherche et l'innovation en santé, il est important d'en situer le cadre de la réalisation et d'en donner une définition.

La rédaction de ce document est accomplie au cours d'un stage chez Sanofi R&D (Recherche et Développement), France sur le site de Chilly-Mazarin, dans le département de S&I (Strategy, Science Policy and External Innovation). Le stage portait sur la mise en place de partenariats public privé européens IMI (Innovative Medicines Initiative) dans le cadre d'un mastère en management et marketing des industries de la santé à l'IMIS Lyon (Institut de Management des industries de la Santé). Ce dernier est complémentaire à une 6^{ème} année de pharmacie à l'université de Poitiers, France.

Pour la bonne compréhension du document il est nécessaire d'introduire IMI :

L'**Innovative Medicines Initiative** est en Europe le plus large partenariat public privé visant à accélérer le développement de médicaments plus sûrs et plus efficaces pour le patient. IMI soutient la collaboration de projet de recherche et construit un réseau d'industriels et d'experts académiques pour favoriser l'innovation en Europe. IMI est une entreprise conjointe temporaire entre l'Union européenne (UE) et la Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques (EFPIA)

Introduction

Durant ces dernières décennies le monde économique s'est confronté à de nombreux défis se dirigeant vers une économie globale et un monde réglementaire plus exigeant. Nous faisons face à un changement drastique d'organisation dans l'industrie favorisant les interactions entre différents partenaires d'un même domaine.

La récurrence des crises financières, qui a d'ailleurs profondément impacté les gouvernements et la Communauté Européenne, a favorisé cette mutation dans la manière de développer, innover et créer de la valeur pour le futur.

En effet, les états ont mis en place de plus en plus de modèles de partenariats avec un objectif commun : l'implication conjointe du Public et du Privé pour soutenir les activités régionales et les gouvernements. C'est dans ce contexte financier et d'innovation, de plus en plus délicat que le concept de Partenariats Public-Privé (PPP) s'est développé, en premier lieu dans le financement des infrastructures. En effet de grands axes de communications (télécommunication et infrastructures) sont construits afin de favoriser le développement du pays. Les PPP s'appliquent à de nombreux domaines comme l'infrastructure, l'éducation et la finance mais aussi, la santé, le domaine qui est l'objet de notre intérêt.

La collaboration Public-Privée est devenue un élément clé dans la recherche et l'innovation et se retrouvera sans aucun doute au cœur d'une nouvelle stratégie des acteurs de la santé, ce qui nous amène à notre problématique : **les enjeux des Partenariats Public-Privé européens IMI/IMI2, dans la recherche et l'innovation du domaine de la santé**

Pour illustrer ces enjeux, nous effectuerons l'analyse de la R&D en santé pour démontrer les facteurs qui ont initié le déploiement de cette nouvelle stratégie de recherche et d'innovation dans la santé, soutenue par les PPP.

Nous nous concentrerons à travers une partie plus descriptive sur la mise en place des PPP « Innovative Medicines Initiative », depuis la préparation jusqu'à l'exécution du projet. Cette partie nous permettra d'illustrer largement le cadre des PPP IMI

Enfin, nous étudierons les impacts des Partenariats Public-Privé sur trois axes majeurs : stratégie, recherche & innovation et finance, afin d'évaluer si ces PPP permettent de générer des innovations prometteuses autant vis-à-vis du patient, que des pratiques pharmas.

Partie 1. Une nouvelle stratégie de recherche et d'innovation soutenue par les Partenariats Public-Privé

La première partie de ce travail montre l'environnement de recherche et développement (R&D) dans le monde de la santé ainsi que la nécessité de faire cohabiter le modèle actuel de la recherche avec des Partenariats Public-Privé (PPP) de grande envergure. Dans ce cadre nous prendrons l'exemple de l'« Innovative Medicines Initiative » (IMI) et de son évolution vers l'IMI2 avec l'apport des groupes de gouvernance stratégique ou « strategic governing groups » (SGG).

A la fin du XX^{ème} siècle, les « Big Pharmas » étaient très rentables apportant innovations et produits aux patients. La recette du succès semblait évidente : Mettre en évidence les mécanismes biologiques et identifier les cibles moléculaires pouvant être le point clef dans le processus de la maladie.

La recherche pharmaceutique reposait sur des « surrogate endpoint » correspondant à des mesures en laboratoire ou des modifications physiques utilisées comme substituts à un endpoint clinique de valeur. Un exemple fréquent d'un surrogate endpoint est l'hypertension artérielle, utilisée comme surrogate pour l'insuffisance cardiaque et les accidents cardiovasculaires. L'hypertension (le surrogate) est un facteur de risque pour l'apparition d'une insuffisance cardiaque (le endpoint). Les médicaments agissant directement sur le surrogate ont un effet direct sur l'endpoint, diminuant l'apparition de celui-ci. Une thérapie sur un surrogate endpoint se reflète par changement significatif sur un endpoint clinique [1]. Il était donc plus facile pour les laboratoires de travailler sur un surrogate qui agit directement sur l'apparition de la maladie.

Une fois l'axe défini, la recherche produit des informations permettant de concevoir des molécules réagissant avec des cibles. Les candidats moléculaires les plus prometteurs sont par la suite testés dans des modèles et optimisés grâce à la chimie. Il faut démontrer la sécurité et l'efficacité de la molécule dans des essais pré-cliniques et cliniques en accord avec les instances réglementaires et déployer le médicament pour le bénéfice du patient.

Le modèle coûtait cher mais prenait tout son sens autant du point de vue médical que financier. Les laboratoires amenaient de l'innovation aux patients leur permettant de vivre plus longtemps et en meilleure santé. Le coût financier était

important mais le retour sur investissement dû à l'innovation générée permettait de continuer les investissements et générer du CA. Plus récemment, des échecs en phase tardive ont entraîné des augmentations de coûts créant ainsi un manque d'innovation dans le monde de la santé. Beaucoup de molécules sur le marché se trouvent en effet être des cousins très proches de molécules déjà présentes et non des princeps innovants.

Aujourd'hui, nous ne sommes plus en présence de maladies que l'on peut considérer aigües mais de maladies complexes plurifactorielles et des maladies chroniques difficiles à comprendre. Cette ignorance est relativement coûteuse en vies et en euros. C'est aussi le constat d'une population vieillissante avec l'apparition de nouvelles pathologies dégénératives pour lesquelles il faut trouver des solutions. Cela nous amène à chercher une nouvelle approche pour relancer l'innovation.

1. Recherche, développement et innovation en Santé

Evolution du processus d'innovation dans le secteur pharmaceutique

1.1. La R&D

Recherche et développement en pharma: découvrir et développer des solutions permettant de prévenir, traiter et guérir la maladie. [2]

1.1.1. Un processus long, en moyenne 15 ans

La recherche de nouvelles molécules est un processus long, impliquant une recherche fondamentale en amont souvent réalisée par les académiques¹ de façon indépendante. Les industriels s'adonnent aussi à la recherche fondamentale en interne pour des questions de propriété intellectuelle plus faciles à gérer (Figure 1).

¹ Laboratoire à financement public (ex : INSERM)



Public	X	X	(x)	(x)		(x)
PME	X	X	(x)	(x)		
Industriels	(x)	X	X	X	X	X

Figure 1 – Phases principales de l'innovation et ses contributeurs [3]

C'est grâce à cette recherche fondamentale que se font les avancées thérapeutiques, mais les applications ne sont pas toujours évidentes. En effet elles nécessitent des délais allant de dix à quinze ans entre le début de la recherche et la mise à disposition du médicament aux patients. Cependant aujourd'hui nous tendons vers les cinq ans grâce au « cycle time reduction ». Cette réduction du temps pour mettre le médicament sur le marché est possible grâce à de nombreuses techniques : management, gestions ou autre. Il a été démontré qu'en réduisant de moitié la phase clinique ou préclinique, les coûts pour une nouvelle molécule seraient ainsi diminués de 200 millions de dollars [4].

Sur les 5000 à 10000 composés qui rentrent dans le pipeline, seulement 1 est mis à disposition des patients. Pour aller encore plus loin sur l'ensemble des molécules rentrant en phase d'essai clinique, seules 16% ont une chance d'être approuvées [5].(Figure 2). Selon Elias Zerhouni la R&D pharmaceutique doit devenir plus prédictive et plus efficace pour diminuer son taux d'attrition. [6]

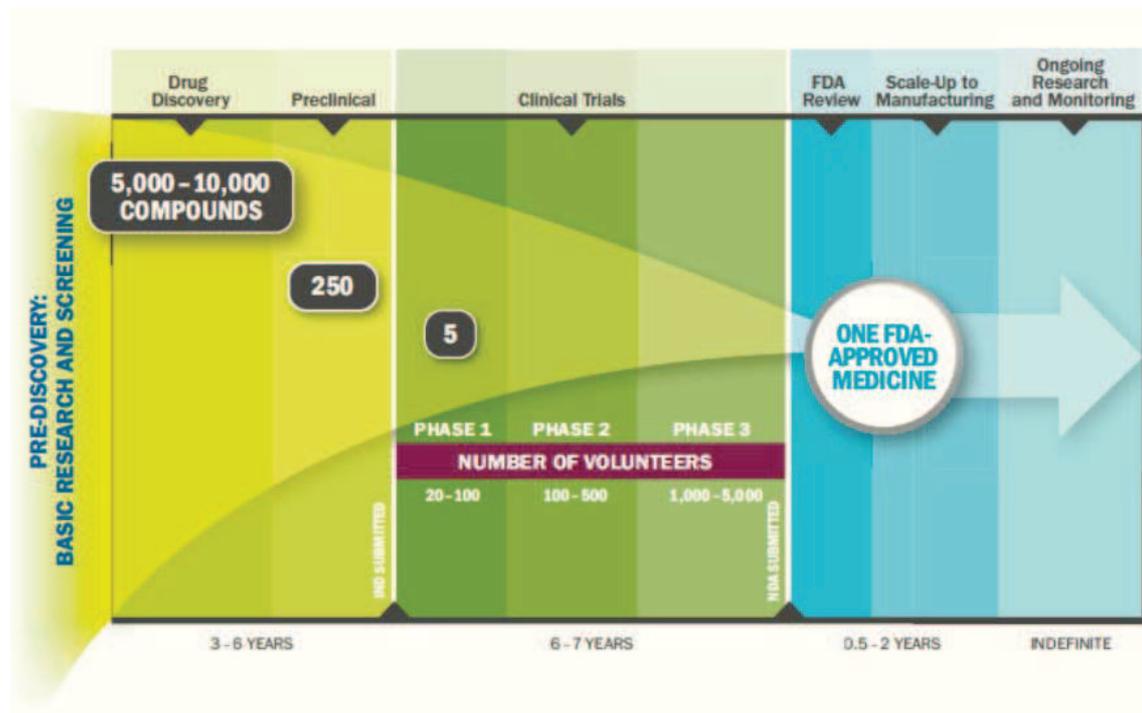


Figure 2 - Taux d'attrition de l'industrie pharmaceutiques [7]

La première phase de la recherche se regroupe dans les laboratoires, principalement publics mais aussi dans ceux des industriels et apporte une connaissance sur la maladie et ses mécanismes. Pour les pharmas la recherche d'un mécanisme d'action n'est pas rentable, car il ne produit pas de propriétés intellectuelles (brevets). Nous verrons plus tard que les brevets font partis du business modèle des pharmas.

La recherche amont (mécanistique) est le plus souvent faite par les académiques dont le fonctionnement est plus axé sur la publication et la découverte. Cette recherche fondamentale n'est souvent pas en accord avec les axes de recherche des pharmas. Prenez l'exemple de la verrue largement présent dans l'environnement et très contagieux : elles sont provoquées par le papillomavirus (HPV). Les verrues se manifestent sous différentes formes mais la plupart apparaissent sur les mains et les pieds. Une recherche effectuée sur cette même thématique ne représente pas les axes majeurs de développement de l'industrie et ne correspond pas à une thématique majeure de santé de l'UE. La R&D souffre de ce décalage qu'il peut y avoir entre la R&D académique et industrielle.

Même si aujourd'hui nous parlons plus de syndrome regroupant une multitude de mécanismes la compréhension de ceux-ci est nécessaire. La connaissance fondamentale est à la base de l'innovation mais doit être en accord avec les axes de recherche des pharmas qui développeront les futurs médicaments.

La recherche évalue les molécules ayant le plus grand potentiel dans un mécanisme d'action. Intervient souvent par la suite une étape de « drug design » permettant de faire corrélérer la structure de ligands connus à la structure des cibles. Le screening de ces molécules permet de mettre en évidence les quelques composés qui font preuve d'une efficacité supérieure. Déjà à ce stade très précoce, les investigateurs pensent à la forme finale que pourra prendre la solution thérapeutique (gélule, solution buvable, injectable...)

Arrivés à une moyenne de 250 molécules sélectionnées [5], les chercheurs effectuent des tests en laboratoire et sur animal pour déterminer si la molécule est satisfaisante pour passer en essais cliniques. A la fin de ce processus, qui peut prendre plusieurs années, seulement 5 [5] sont retenues et passent en phase clinique. (Figure 2)

Durant la phase clinique, les composés sont testés sur des sujets sains. L'étude se déroule en plusieurs phases de 1 à 3 et prend en moyenne 6 à 7 ans pour déterminer la sécurité des composés, les doses efficaces et l'efficacité des composés. La définition des phases cliniques est un concept qui n'est pas clairement défini, par exemple les chimiothérapies génotoxiques qui peuvent entraîner une infertilité ne sont pas testées sur des volontaires sains. Cependant il reste quand même admis qu'il existe 3 phases cliniques et une phase de pharmacovigilance (postmarketing).

Un médicament potentiel doit successivement compléter ces 3 phases pour pouvoir démontrer le bénéfice clinique. Le laboratoire pharmaceutique dépose alors une demande auprès d'un Comité d'Ethique Indépendant, chargé de revoir l'ensemble du protocole et du déroulement de l'essai. Le comité donne un avis en particulier sur la pertinence du projet et la protection des personnes qui vont y participer. L'essai clinique ne débutera qu'après avis favorable du comité, qui suivra régulièrement l'avancée de l'essai. Ce groupe assure que l'étude est en accord avec les principes éthiques et que les droits et le bien-être des participants sont protégés (cela inclut que les risques soient minimisés et raisonnables).

- Phase 1 : les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains (20 à 100). La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables. La phase 1 sur patients sains n'est pas entièrement prédictive de la sécurité (« safety ») sur un patient malade.
- Phase 2 : Les essais sont ensuite réalisés sur des patients (100 à 500). La phase 2 détermine l'efficacité du composé ainsi que les potentiels effets secondaires et indésirables. Elle sert aussi à identifier la dose optimale et la posologie, elle permet donc la sélection du régime thérapeutique.

-
- Phase 3 : Les essais sont menés sur de larges populations de patients (1000 à 5000), les essais permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsque aucune thérapie n'existe). Ces essais sont très souvent multicentriques et génèrent des données sur la sécurité et l'efficacité du médicament pour déterminer un ratio bénéfice risque.

Si la molécule passe les trois phases avec succès, cela indique à priori que le composé est sûr et efficace, le laboratoire soumet à l'European Medicine Agency² (EMA) pour l'Europe³ et à la Food and Drug Administration (FDA)⁴ pour les USA, un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)⁵.

Les médicaments approuvés peuvent rentrer en production. Les composés étant en place sur le marché pendant de longues années doivent être produits de façon constante avec une grande rigueur en terme de qualité. La qualité est présente à chaque étape de la production et les pharmas doivent adhérer aux Bonnes Pratiques de Fabrication (« Good Manufacturing Practices »).

A la suite de l'obtention de l'AMM, les études et le suivi des médicaments se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Des essais dits de Phase 4, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle, dans la population « générale » (« real life »). Cette phase de « monitoring » a pour objectif de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes et de préciser les conditions d'utilisation pour certains

² European Medicine Agency (EMA) ou Agence Européenne du Médicament est une agence européenne créée en 1995 responsable de l'évaluation scientifique et de la pharmacovigilance des médicaments développés par les laboratoires pharmaceutiques. La procédure centralisée de « marketing autorisation » permet la commercialisation dans les pays membres de l'UE et l'« European Economic Area ». La loi oblige les laboratoires à attendre l'approbation de l'EMA pour commercialiser un médicament. Le comité scientifique chargé de l'évaluation est composé de membres de l'espace économique européen, de représentant d'association de patient et des représentants des institutions de santé. [5]

³ Procédure d'AMM centralisée depuis 1995 par l'EMA pour 27 pays européens représentés (+ Norvège + Islande+ liechtenstein comme observateurs): Une voix par pays.

⁴ Food and Drug Administration (FDA): L'Agence américaine des produits alimentaires est médicamenteux le pendant américain de l'EMA. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

⁵ « Le dossier d'AMM comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités :

La partie Qualité renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament : principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

La partie Sécurité compile les études conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament : pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.

La partie Efficacité correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice / risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale. » extrait du Leem [29]

groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques. La vie du produit continue après la commercialisation.

1.1.2. Des exigences réglementaires croissantes

Le schéma de mise à disposition aux patients du médicament s'est vu règlementer de plus en plus fortement ces dernières années. Des problèmes de santé sont survenus avec certains médicaments entraînant la création des agences de surveillance, afin de minimiser les risques pour les patients.

En 1954, le laboratoire « Chemie Grünenthal » développe une nouvelle substance médicamenteuse nommée « thalidomide », utilisé à des fins sédatives et anti nauséux chez la femme enceinte. Le thalidomide est distribué en Allemagne en 1957, mais ni en France ni aux USA. Les médecins et les hôpitaux constatent dès 1959 une recrudescence de malformations chez les nouveau-nés. Un article publié le 26 novembre 1961 dans l'hebdomadaire « Die Welt am Sonntag » rend enfin publics les soupçons qui pèsent sur le thalidomide. Le lendemain, le laboratoire Grünenthal retire du marché tous les médicaments à base de thalidomide [8]. L'affaire a eu d'importantes répercussions sur la législation pharmaceutique.

A cette affaire, s'ajoute entre autre celle du Le Vioxx® (rofécoxib). Le Vioxx® était un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des coxibs, commercialisé en 1999 par le laboratoire Merck et qui était utilisé dans le traitement de l'ostéoarthrite, des états inflammatoires aigus, et de la dysménorrhée. Il a été retiré du marché en 2004 à cause de problèmes liés à un risque accru d'infarctus du myocarde. La FDA a estimé à 27 785 le nombre de crises cardiaques imputées au Vioxx® entre 1999 et 2003 [9]. L'estimation est basée sur le nombre de prescription sur cette même période. C'est seulement après cette étude que le laboratoire Merck qui commercialisait le rofécoxib s'est vu contraint de le retirer du marché.

Les autorités de santé publique mondiale ont réagi aux deux affaires citées précédemment, en encadrant systématiquement la mise sur le marché et surtout le monitoring des bénéfices-risques après la mise sur le marché. La documentation souhaitée pour le développement clinique est directement lié à la sécurité. Les requis réglementaires ont donc augmenté, le Tableau 1 met en évidence l'évolution entre 2000 et 2011 des éléments cliniques à fournir pour les essais cliniques afin d'apporter un médicament au patient.

Tableau 1 - Evolution des éléments à fournir pour les protocoles des essais cliniques [9]

	2000-2003	2008-2011	Evolution
Total procédure par essais (prise de sang, examens de contrôle) (médiane)	105,6	166,6	+57%
Total de sites d'investigation (médiane)	28,9	47,5	+64%
Critère d'éligibilité	31	46	+58%
Période de traitement des essais (médiane) ⁶ (jours)	140	175	+25%
Nombre de sous-dossiers par protocole	55	171	+227%

Avec une évolution à deux chiffres de la documentation à fournir impliquant des frais supplémentaires, avec l'augmentation constante du nombre de sites de recrutement, et la mise en place de mesures drastiques pour les critères d'éligibilité, ce design d'essais cliniques est devenu de moins en moins soutenable par les industries pharmaceutiques, individuellement, induisant des coûts de plus en plus exorbitants. Les laboratoires pharmaceutiques sont à la recherche d'un modèle de R&D innovant avec pour objectif la diminution du nombre d'essais cliniques, du temps des essais cliniques, une augmentation de la puissance des essais cliniques et une meilleure évaluation du bénéfice/risque.

1.1.3. Des coûts exponentiels et une innovation déclinante

En 2012, les membres de la Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques⁷ (EFPIA) ont investi près de 30 690 millions de d'euros [10] en R&D ce qui porte le chiffre à un demi trillions de dollars consacré à l'innovation [5] depuis 2000 pour la « Pharmaceutical Research and Manufacturers of America »⁸ (PhRMA), l'équivalent de l'EFPIA aux USA.

⁶ Ces nombres représentent uniquement la durée de traitement du protocole

⁷ L'EFPIA représente en Europe les industries pharmaceutiques. Composée de 33 associations nationales et de 40 compagnies pharmaceutiques, la fédération agit en tant que porte-parole sur la scène européenne, développant et amenant aux patients des nouvelles innovations pour améliorer la santé et la qualité de vie.

⁸ PhRMA : fondée en 1958, est un groupe de commerce représentant la recherche pharmaceutique et biopharmaceutique aux Etats-Unis. La mission déclarée de PhRMA est la

Le domaine de la santé⁹ représente, tous secteurs confondus le plus gros investissement R&D en Europe en 2013 (Figure 3).

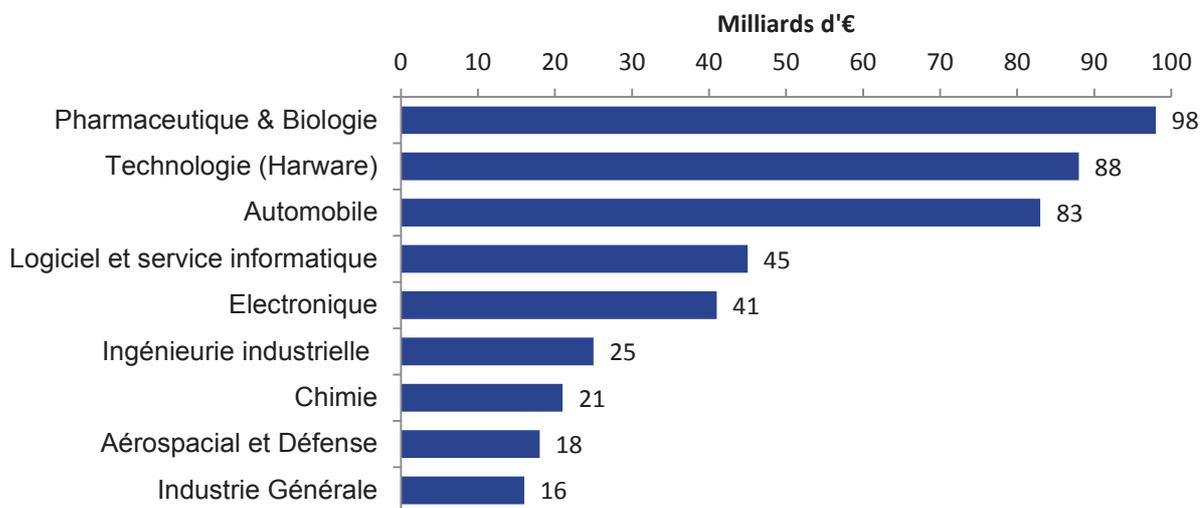


Figure 3 – Investissement en R&D tous secteurs confondus [11] (Annexe 1 pour tous les secteurs répertoriés)

Cet investissement R&D se répartit comme dans le Tableau 2. Les données sont extraites du rapport de la PhRMA de 2014 sur des données de 2012.

Tableau 2 - Détails des coûts R&D des sociétés membres de PhRMA en 2012 (Dollars converti en euros au taux du 05/08/2014) [12]

	Millions d'euros	Pourcentage
Pré-Clinique (Phase 0)	11 816,3	23,8%
Phase 1	3 823,3	7,7%
Phase 2	5 756,2	11,6%
Phase 3	12 926,8	32,1%
Approbation (AMM)	3 834,6	7,7%
Phase 4	6 776,5	13,7%
Autres	1 653,8	3,3%
TOTAL R&D	49 587,6	100,00%

promotion des politiques publiques qui encouragent la découverte de nouveaux médicaments pour les patients.

⁹ Pharmaceutique et biologique

Sur l'ensemble des phases de R&D, la phase 3 est la plus coûteuse représentant 35,8% de l'investissement de la R&D. Le recrutement de centre d'essais est coûteux, ainsi que l'indemnisation des patients et l'analyse de données reçues. La phase 3, est aussi la phase comportant le plus de risques avec une large population de patients hétérogènes pouvant révéler des effets indésirables et entraîner l'arrêt du développement et ayant des conséquences importantes pour le laboratoire. Le risque est aussi accru par la volonté de réduire la phase 2 de collecte des données pour pouvoir passer plus rapidement en phase 3.

Des coûts de R&D entraînent de surcroît une hausse du coût d'entrée d'un médicament sur le marché et une augmentation des dépenses publiques de santé. La Figure 4 affiche entre 1979 et 2012 le coût de la mise à disposition aux patients d'un nouveau médicament comparé à l'inflation qu'a connu la France [13].

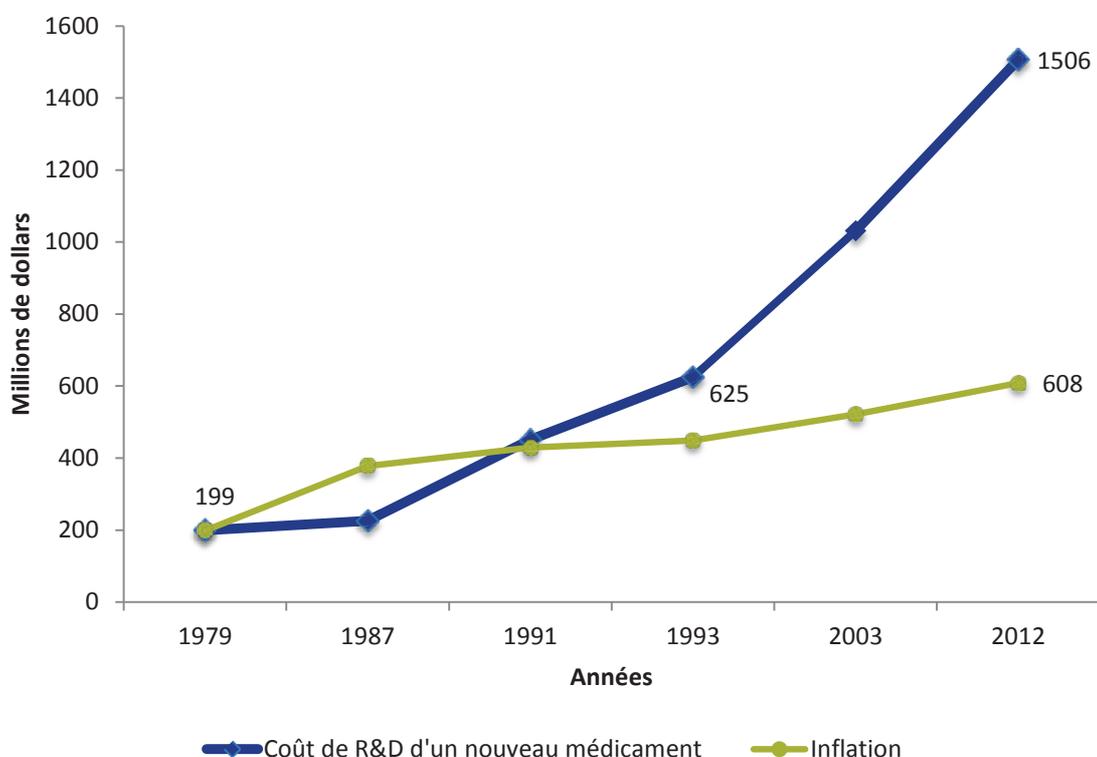


Figure 4 - L'évolution du coût de mise à disposition d'un nouveau médicament pour le patient comparé à l'évolution mondiale de l'inflation

La conséquence directe de cette complexification de la recherche est une forte augmentation des coûts pour amener sur le marché une molécule. Les chiffres parlent d'eux-mêmes avec depuis 1979 un coût en augmentation de +659%, passant de 199 millions (1979) à 1 506 millions de dollars (2012) pour toute nouvelle molécule arrivant sur le marché.

L'augmentation du coût n'est pas du tout proportionnelle à l'innovation. La Figure 5 montre selon les chiffres de la FDA [14] le nombre de New Molecular Entity (NME) déposée à la FDA. Les NME sont des médicaments qui contiennent une substance active qui n'a jamais été approuvée par la FDA ou commercialisée aux États-Unis. La courbe de tendance montre que sur les 10 dernières années le nombre de dépôts a diminué, traduisant la difficulté des laboratoires pharmaceutiques à innover.

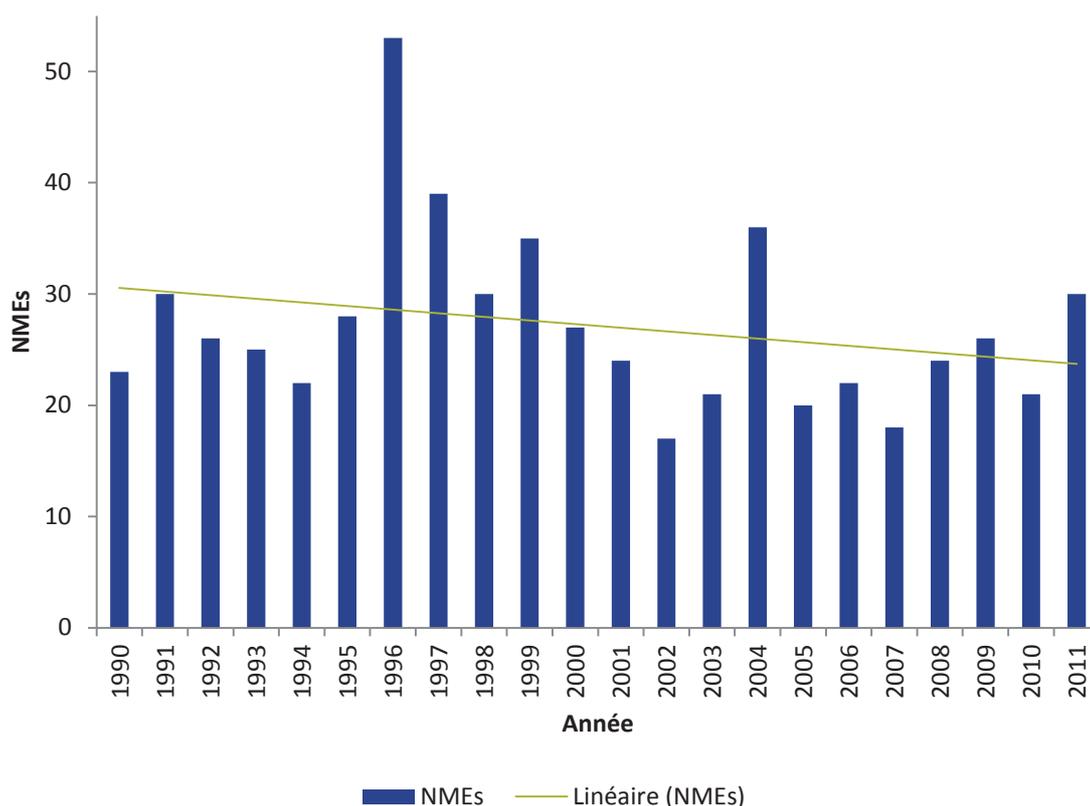


Figure 5 – Nombre de Nouvelle Entité Moléculaire déposé à la FDA entre 1990 et 2011

Cette complexification de la R&D découle des avatars sanitaires qui se sont produits dans le monde. A titre d'exemple, c'est avec les problèmes de sang contaminé dans les années 1990 que la notion de sécurité sanitaire commence à apparaître. Elle symbolise une nouvelle étape dans le traitement des questions de santé publique et s'accompagne d'une réforme institutionnelle, à partir de 1993, avec la création en France de l'Agence du Médicament. La structure est renforcée encore en 1998, avec la création d'agences sanitaires en charge notamment de la réglementation, de l'évaluation et du contrôle des médicaments : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)¹⁰.

¹⁰ Actuellement ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Avec une telle croissance du coût d'entrée sur le marché, le modèle de développement de nouvelles molécules innovantes n'est plus viable pour les industries pharmaceutiques. Les difficultés de recherche sont croissantes et les maladies de plus en plus complexes et multifactorielles. A la « date de péremption » des brevets viennent s'ajouter l'entrée sur le marché des génériques qui diminuent fortement la rentabilité de la molécule. Plusieurs solutions restent envisageables comme la modification de la réglementation sur la propriété intellectuelle pour les médicaments, ou la diminution de la durée de développement grâce à des initiatives Public-Privée. En effet, le médicament ne passe qu'1/3 de sa vie sur le marché diminuant le retour sur investissement et donc diminuant l'intérêt des investisseurs et entraînant la diminution de la R&D et de l'innovation dans la santé. On se tourne vers une recherche de la rentabilité et non de l'innovation.

Les autorités de santé jouent aussi un rôle très important, elles tendent vers une restriction du coût d'accès à la santé, dans le but d'établir de fortes économies pour les gouvernements.

Néanmoins, le bilan n'est pas aussi mitigé puisque malgré ces coûts prohibitifs, la R&D reste le principal levier de croissance pour les industries de la santé qui continuent à investir fortement dans ce domaine.

1.1.4. La propriété intellectuelle

La question des brevets pharmaceutiques est une question entière tant il est important de promouvoir la R&D, l'innovation mais aussi d'accroître au maximum les possibilités d'accès aux médicaments existant. Le brevet permet de protéger sur une durée totale de 20 ans la nouveauté, l'activité inventive et l'applicabilité industrielle. La protection est effective à partir de la date de dépôt de la demande du brevet. A la suite de ces 20 années le brevet tombe dans le domaine public.

Certaines inventions ne sont pas brevetables, mais peuvent faire l'objet d'autres types de protection, comme le droit d'auteur ou le dépôt de dessins et modèles. Dans le domaine qui nous intéresse les idées, les théories scientifiques, les méthodologies et le séquençage des gènes humains [15] ne sont pas brevetables.

Cependant, les produits pharmaceutiques nécessitent une autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de pouvoir être commercialisés (Figure 26 – Boîte de plavix®). Cette autorisation peut prendre plusieurs années (≈2 ans) avant d'être donnée. Pour compenser cette période où le brevet ne peut pas être exploité, un titre spécial a été créé, le Certificat complémentaire de protection (CCP), qui prolonge les droits du propriétaire d'un brevet pharmaceutique pour une durée de 5 ans supplémentaire.

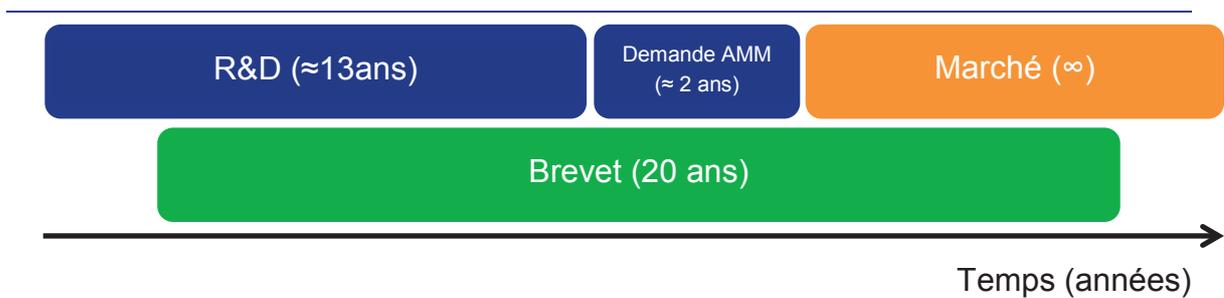


Figure 6 – Couverture du Brevet Pharmaceutique sans extension (Orange représente le retour sur investissement)

1.2. Des business model à succès ... et après ?

1.2.1. Cycle de vie du médicament

Le cycle de vie d'un médicament commence en R&D et se poursuit avec l'apparition des génériques. Les génériques permettent l'accès aux principes à des coûts très inférieurs. Mais ces génériques n'existeraient pas si les pharmas « innovantes » n'avaient pas investi du temps et des ressources pour rechercher et développer des nouveaux médicaments.

Sur une durée totale de brevet de 20ans (sans extensions), environ 13 années sont consacrées au développement. Reste environ 7 ans d'exploitation commerciale sous brevet. Les génériques arrivent sur le marché à la fin de la période de brevet. Sur cette période, il y a aussi les sociétés concurrentes qui font du benchmarking, cette technique de marketing qui analyse la société concurrente pour s'en inspirer et en tirer le meilleur. Cette technique entraine les pharma à se développer sur un même axe avec des stratégies similaires entraînant une perte d'innovation. Durant cette période où la concurrence est le plus faible, les pharmas doivent optimiser leur retour sur investissement et amortir les coûts de recherche afin de pouvoir pérenniser leurs activités

En moyenne, seulement 2 molécules déposées sur 10 assurent des revenus suffisants pour pouvoir couvrir les frais de R&D [16]

Après l'expiration du brevet les *généricateurs* inondent le marché, basant leurs molécules sur les études faites par les pharmas ayant fourni des innovations, permettant ainsi l'accès à des médicaments à bas prix qui sont adoptés de façon très rapide. Ces derniers possèdent la même substance active que le princeps mais peuvent avoir une présentation et des excipients différents. En Europe, plus de la moitié des médicaments distribués sont des génériques, représentant pour l'Europe et les systèmes de santé européenne une économie de 30 milliards d'euros [17] en 2009. Depuis 2013, avec le passage de l'Europe à 28 ce chiffre a dû fortement augmenter.

Les laboratoires R&D jouent avec ce cycle de vie de médicament¹¹ et sur leurs brevets, les poussant à développer des énantiomères¹² voire même de créer de nouveaux sels de leurs blockbusters pour prolonger leur cycle de vie et retarder l'entrée des génériques sur le marché. Le développement continue même après la mise sur le marché. L'exemple du Ticlid®¹³, un antiagrégant plaquettaire de première génération dont le développement ultérieur a permis de mettre sur le marché le Plavix®¹⁴. Le Ticlid® entraînait des neutropénies et des aplasies médullaires et lors de l'arrêt de ce dernier des éruptions cutanées et des douleurs gastriques [18]. Il a été prouvé que le Clopidogrel (formule chimique en Annexe 2) avait moins d'effet secondaire et une efficacité accrue [19].

L'extension d'indication sur laquelle jouent les laboratoires pharmaceutiques permet d'ajouter une nouvelle indication à une molécule. Ainsi par exemple pour le Plavix®, les laboratoires Sanofi-Aventis ont sorti une nouvelle indication en association avec l'aspirine. Initialement, le médicament était indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (voir Annexe 3 – Plavix® indications et boîte pour l'indication complète). En Juin 2007 l'indication est étendue à l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. [20]

Cette gestion du cycle où les laboratoires continuent de développer leur molécule une fois sur le marché, ne produit pas un retour sur investissement massif.

Ces stratégies ont pour objectifs de rentabiliser les coûts de R&D et d'optimiser la vie de la molécule, mais elles ont également un impact sur l'innovation du médicament.

1.2.2. Stratégies des pharmas

Le modèle blockbuster, qui est actuellement celui qui prédomine, implique que les industriels ont un rapport bénéfices/risques maîtrisé. Avec des molécules représentant plus d'1 milliard d'euros de chiffre d'affaires (CA) et qui sont prescrites par des médecins généralistes, le CA est directement proportionnel au nombre de patients prenant la molécule. Le désir de blockbuster se traduit par de grosses fusions acquisitions, comme par exemple le rachat de Warner Lambert par Pfizer qui a permis à ce dernier d'acquérir le Lipitor/Tahor. En France, Tahor pèse 400 millions d'euros de recettes, environ 25% du chiffre d'affaires de Pfizer [21].

¹¹ Life Cycle Management

¹² L'énantiomérisation est une propriété des molécules stéréoisomères images l'une de l'autre dans un miroir. Au niveau biologique, les deux énantiomères d'une molécule, un médicament par exemple, peuvent avoir des effets physiologiques différents, voire antagoniques

¹³ Ticlopidine (Formule Chimique Annexe 2)

¹⁴ Clopidogrel (Formule Chimique Annexe 2)

Cette stratégie est directement impactée par la concurrence des laboratoires génériques et des politiques incitant aux génériques. Les efforts des laboratoires sont mis sur la meilleure utilisation de la molécule nécessitant un grand nombre de visiteurs médicaux pour toucher un maximum de médecins généralistes et faire connaître le médicament. Cette communication, très coûteuse pour les laboratoires, s'ajoute de façon considérable aux coûts de R&D. Depuis le développement des biotechnologies on voit aujourd'hui apparaître des sociétés comme Pfizer qui orientent leur business model vers des « sociétés gérantes » de R&D. Cela qui implique une externalisation de la recherche, on assiste à une diminution de l'innovation. Les risques des pharma sont ainsi transférés sur des plus petites structures, ce qui en cas de chute n'entraîne que très peu de perte pour les laboratoires.

Le deuxième modèle consiste à se spécialiser sur des produits très rentables et administrés à l'hôpital ou prescrits par des spécialistes. Ce sont des blockbusters de niche. Les coûts de marketing sont moindres car ciblés sur l'hôpital et les spécialistes avec un soutien plus important des autorités réglementaires. En 2006, les molécules de spécialités représentent 50% des molécules du portefeuille des sociétés [22]. C'est l'essor de la médecine « customisée »/personnalisée où le patient est unique et il lui correspond un traitement unique. La stratégie implique des coûts de R&D plus élevés mais une marge plus importante. Somme toute le retour sur investissement est le même que dans le cas précédent. Comme il s'agit de produits issus de la biotechnologie, le risque de concurrence avec des bio similaires¹⁵ est très limité car en Europe le cadre réglementaire est très récent, et les laboratoires pharmaceutiques sont encore très bien protégés. L'autorisation d'AMM n'est pas uniquement délivrée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique requise pour les génériques de médicaments chimiques mais nécessite de soumettre plus de données de qualité, de sécurité mais aussi d'efficacité clinique. La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance. [23]

1.2.3. Des situations scientifiques plus complexes

Avec les avancées scientifiques, de nouvelles portes s'ouvrent et la R&D doit continuellement s'adapter. Ces avancées scientifiques apportent de nouvelles promesses mais aussi une plus grosse complexité. De nouvelles opportunités dans le développement de médicament se sont présentées grâce à une meilleure compréhension des aspects moléculaires et génétiques des maladies.

¹⁵ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont évalués à l'Agence européenne des médicaments (EMA). (définition ANSM)

Aujourd'hui la recherche explore des traitements de manière pluridisciplinaire sur des maladies, comme les troubles neurodégénératifs, le cancer et de nombreuses maladies rares¹⁶ [24]. A noter que les maladies rares ne sont pas toujours des maladies complexes mais dont le développement d'un médicament est très souvent coûteux, n'apportant pas de bénéfice net pour la société.

Pour montrer l'évolution de la situation, en 2003 il y avait 26 molécules en développement pour l'Alzheimer aux USA, en 2014 elles sont 125 [25] en développement [12]. Le nombre de molécules a augmenté proportionnellement aux connaissances. Les nouvelles opportunités scientifiques rendent de nouveaux chemins explorables, mais la grande complexité rend les chances de succès plus faible.

Avec l'émergence de la médecine personnalisée, les procédés de R&D se complexifient. Le traitement personnalisé est liée à un diagnostic pour déterminer si la personne répondra bien au traitement qui lui sera proposée. Dans cette recherche compliquée, il reste très important d'établir comment chaque patient peut correspondre à la thérapie. Il est nécessaire de garder le rythme soutenu des avancées en matière de réglementation. Comme résultat direct de cette complexification, les essais cliniques explosent avec un nombre de patients augmentant, plus de procédures, plus de données collectées, des critères d'éligibilité et d'acceptabilité aux études plus strictes et une durée d'étude supérieure (le nombre de sous dossier par patient a explosé entre 2000 et 2011 +227% : Tableau 1). Le recrutement des patients lui aussi subit un changement. La rigidification constante de l'encadrement légal est la cause direct de l'élongation des phases 2 à 4 par un facteur d'environ 2 [26]. Pour le recrutement des patients les critères d'éligibilité sont plus complexes et plus nombreux et la durée de l'étude est plus longue (Tableau 1). L'augmentation de la documentation des développements cliniques est justifiée par le désir d'augmenter la sécurité autour du médicament.

L'amélioration des outils permettant la meilleure compréhension de l'environnement de recherche contribue à la croissance des coûts de recherche. La Figure 7 ci-dessous montre l'évolution du coût moyen de développement d'un médicament en millions de dollars entre les années 1970 et 2000. Ce chiffre est à différencier de la Figure 4 montrant l'évolution du coût d'entrée d'un médicament sur le marché, qui ne prend en compte que le coût de mise sur le marché (sans le marketing)

¹⁶ Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000

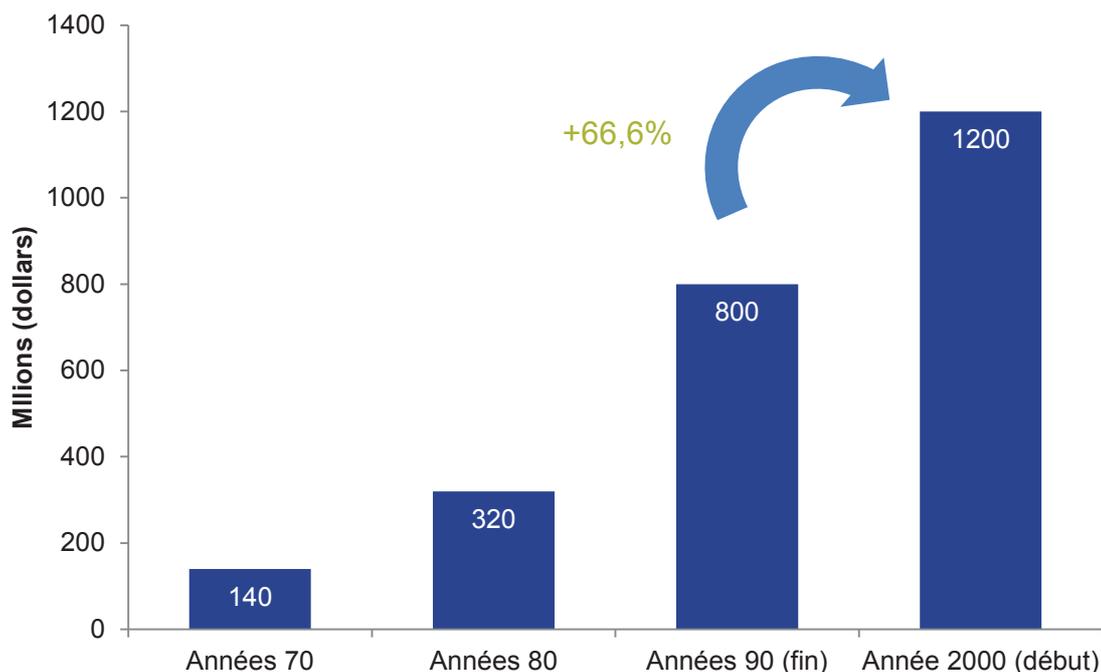


Figure 7 - Coût moyen pour le développement d'un médicament (en million de \$)

1.2.4. Adaptation aux changements et aux challenges

L'industrie pharmaceutique est en perpétuelle adaptation pour produire des médicaments plus innovants de façon plus efficace. Les industriels explorent des nouvelles méthodes pour réduire les coûts de développement et augmenter les chances de succès, faciliter les recrutements des sujets et développer des méthodes d'analyse des données plus efficaces.

Pour aborder ces challenges, les laboratoires en compétition, cherchent maintenant à mutualiser leurs efforts. Les sociétés développent des partenariats innovants et collaboratifs avec des chercheurs académiques, le gouvernement et d'autres compagnies. Ces partenariats de recherche dans le domaine pré-compétitif¹⁷ visant à avancer la recherche fondamentale, sont une partie intégrante de la mutation de l'industrie pharmaceutique. Le domaine pré-compétitif reste plus facile à gérer ne donnant pas lieu à de la propriété intellectuelle.

Le modèle actuel de R&D présente ses forces et ses faiblesses représentées dans la matrice suivante :

¹⁷ Le domaine pré compétitif est le domaine où les laboratoires pharmaceutiques ne rentrent pas en compétition. Par exemple pour le développement de biomarqueur, de nouveaux pathways, de nouvelles méthodologies, design d'étude cliniques et des outils pour la R&D



Figure 8 - Matrice SWOT (Force, Faiblesses, Opportunités, Menaces) des activités pharma en termes d'innovation

L'industrie comprend très bien aujourd'hui que ce modèle qui a fait son succès doit évoluer pour faire face à ses challenges. La recherche et l'innovation de ces 10 dernières années sont trop cloisonnées, n'entraînant que peu d'innovation majeure. L'«open innovation» est un phénomène ouvrant les portes de la propriété intellectuelle. Elle a brisé les barrières entre les pharmas et a encouragé une approche plus collaborative de la R&D entre académiques et industriels. Le meilleur exemple de ce type est l'Innovative Medicines Initiative (IMI) en Europe. L'industrie se tourne de plus en plus vers ce nouveau modèle de recherche.

2. Les Partenariats Public-Privés (PPP) européens dans l'environnement de la santé

La création de ces PPP n'est pas nouvelle. On la retrouve en France au XVIIème siècle avec la création de deux importants contrats : celui du domaine du pavage des rues de Paris et celui de l'enlèvement des ordures ménagères [27]. Le terme PPP viendrait du Royaume Uni à la suite de la mise en place de la Private Finance Initiative (PFI) lancé en 1992 sous l'impulsion du gouvernement conservateur de John Major. Les PFI représentaient et représentent toujours le secteur privé supportant d'une manière financière les activités du public (ex : transport et éducation). [28]

2.1. Un état des lieux

Partenariat : Système associant des partenaires sociaux ou économiques et qui vise à établir des relations de collaborations étroites [29]

2.1.1. Définitions

De nombreuses interprétations peuvent être faites du mot partenariat. Un partenariat reste avant tout une entreprise commune temporaire négociée dans un but commun.

La notion de Partenariat Public Privé (PPP) est plus complexe et est définie de façon différente en fonction des pays. Les différences peuvent être expliquées par des contextes sociaux-culturels variés, des stratégies politiques autour de l'innovation toutes aussi différentes. Cette variabilité doit être prise en compte lorsque nous nous intéressons à ce partenariat.

De manière plus générale les PPP font référence à une coopération/collaboration entre des autorités publiques et les industries qui assurent le continuum entre la recherche et l'innovation pour aborder de façon ciblée les questions de santé. La construction de ces partenariats entraîne un échange de connaissances, une large collaboration financière et organisationnelle entre ces deux entités.

Dans le cadre de ce travail nous nous baserons sur la définition des PPP donnée par la Commission Européenne [30] :

- La durée relativement longue de la relation, impliquant une coopération entre le partenaire public et le partenaire privé sur différents aspects d'un projet à réaliser.
- Le mode de financement du projet, assuré pour partie par le secteur privé, parfois par le biais de montages complexes entre divers acteurs. Des financements publics, parfois très importants, peuvent néanmoins venir s'ajouter aux financements privés.
- Le rôle important de l'opérateur économique, qui participe à différents stades du projet (conception, réalisation, mise en œuvre, financement). Le partenaire public se concentre essentiellement sur la définition des objectifs à atteindre en termes d'intérêt public, de qualité des services offerts, de politique de prix, et assure le contrôle du respect de ces objectifs.
- La répartition des risques entre le partenaire public et le partenaire privé, sur lequel sont transférés des aléas habituellement supportés par le secteur public. Les PPP n'impliquent toutefois pas nécessairement que le partenaire privé assume tous les risques, ou la part la plus importante des risques liés à l'opération. La répartition précise des risques s'effectue au

cas par cas, en fonction des capacités respectives des parties en présence à évaluer, à contrôler et gérer ceux-ci.

2.1.2. Les Programmes Cadre

Depuis 1984 un programme-cadre ou « framework program »¹⁸ (FP) est instauré au sein de l'Union Européenne (UE). Ces derniers ont joué un rôle prépondérant dans les activités de recherche pluridisciplinaires et de coopération en Europe avec une augmentation croissante des budgets alloués pour chaque programme (Figure 9). Au 1^{er} Janvier 2014 le 8^{ème} programme cadre a été lancé, baptisé Horizon 2020 (H2020), couvrant la période 2014-2020. Il se dote d'un budget de 79 milliard d'euros, la plus importante allocation de fond pour ce genre de programme.

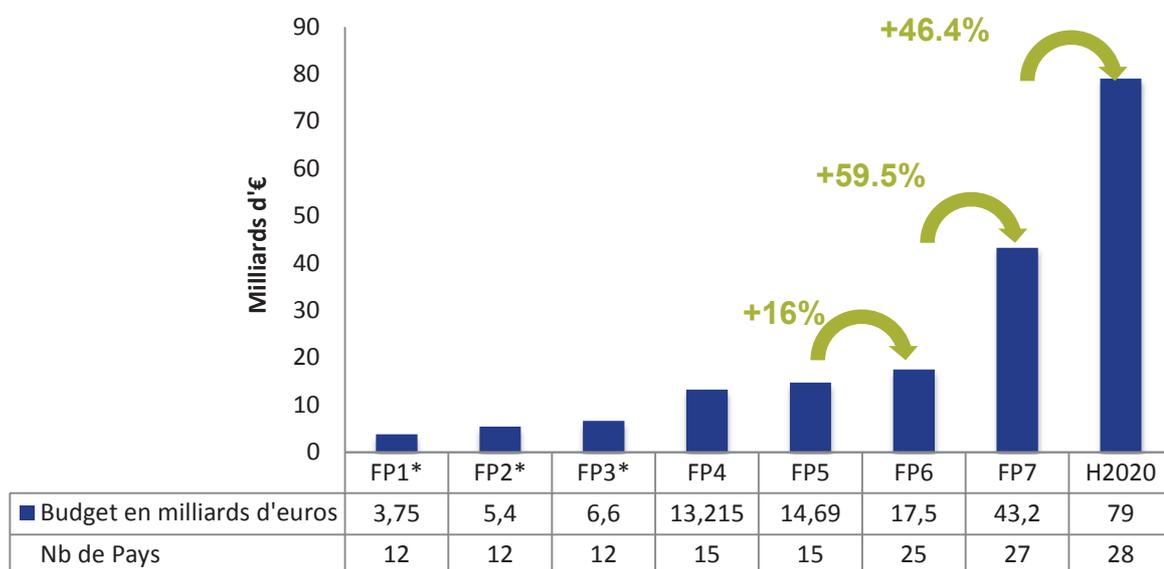


Figure 9 - Evolution des budgets des programmes cadres (FP) pour la recherche de l'UE¹⁹

Le Programme Cadre a pour vocation de :

- renforcer la position de l'Union européenne dans le monde dans les domaines de la recherche, de l'innovation et des technologies,
- assurer la compétitivité de l'Europe en investissant dans les technologies et les métiers d'avenir, au service d'une croissance "intelligente, durable et inclusive",
- renforcer l'attractivité de l'Europe de la recherche,

¹⁸ Programme-cadre pour la recherche et le développement technologique : programmes de financement créés par l'Union européenne en vue de soutenir et d'encourager la recherche européenne à des fins de soutien à la compétitivité de l'industrie,

¹⁹ FP1*, FP2, FP3* sont des données Wikipédia, les autres données sont issus des sites respectifs

-
- prendre en compte les préoccupations des citoyens (santé, environnement, énergies propres...) et apporter des éléments de réponse aux défis de société,

L'évolution exponentielle des budgets européens accordée aux PPP est à mettre en parallèle avec l'augmentation du nombre de pays membres. Lors du passage de 15 à 25 membres les budgets n'ont augmenté que de 16%. A l'opposé, entre le FP7 et H2020 on constate une augmentation de + 46.4% de budget alors que seulement 1 pays, la Croatie, s'est joint à l'UE. Il existe bien une envie de structurer l'innovation et développer la compétitivité et l'excellence de l'Europe.

Une telle somme permet à l'UE de balayer de larges spectres de la recherche et de l'innovation et d'aborder un grand nombre de thématiques telles que :

- **Santé**
- **Nanosciences, Nanotechnologies...**
- **Sciences humaines sociales et économiques**
- Technologies d'information et de communication
- Energie
- Environnement incluant les changements climatiques
- Transport
- Espace
- Sécurité

La santé représentait sous le programme cadre 7 (FP7) 19% de l'investissement total de l'UE soit 6,050 milliards d'euros, ce qui la place juste derrière le secteur technologies d'information et de communication qui représente 28% de l'investissement total, soit 9,110 milliards d'euros.

L'ambition de l'Europe est de rattraper son retard dans l'investissement R&D (Figure 10) [11]

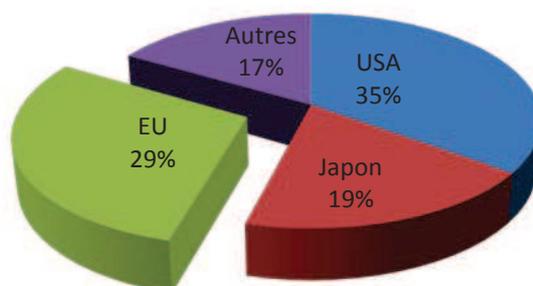


Figure 10 – Investissement en R&D des 2000 plus grosses sociétés mondiales, en % du total d'€ investi.

2.2. Les ambitions des Partenariats Public-Privé en santé

De nombreux défis doivent être relevés dans le cadre de la santé. Maladies chroniques, maladies infectieuses, résistances microbiennes sont des problèmes de plus en plus importants. D'autres éléments, comme les effets collatéraux d'un vieillissement de la population, doivent être pris en compte – Le nombre de personnes en Europe âgées de plus de 65 ans aura augmenté de 70% en 2050. [31].

Dans un rapport datant de 2004 et mis à jour en 2010 l'OMS évalue la « Disability Adjusted Life Years » (DALY) pour l'Europe, ce qui sert d'étalon pour évaluer le niveau de santé général). Dans la Figure 11, on montre les DALY pour 20 maladies à forte morbidité. Les DALYs peuvent être considérées comme une année perdue en « bonne santé », et la somme de ces années « perdues » peut être considérée comme la mesure de l'écart entre l'état de santé actuel et la situation de santé idéale où toute la population vit jusqu'à un âge avancé, exempt de maladie et de handicap. Il existe bien une différence entre les problématiques européennes et celle du monde. Le graphique permet de mettre en avant les zones où un investissement est nécessaire.

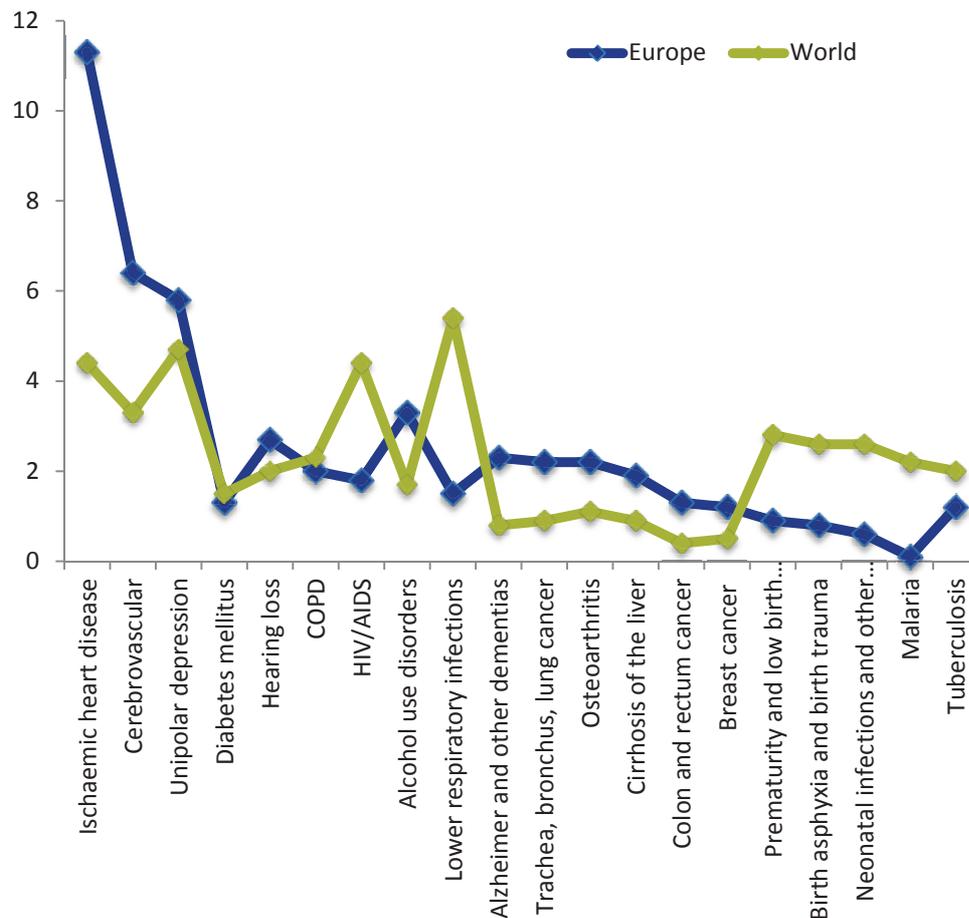


Figure 11 - Graphique adapté des données de l'OMS (2010) sur le pourcentage de DALY pour les 20 maladies à forte morbidité

La recherche et l'innovation en santé aide à aborder ces challenges

Le retour sur investissement sera bien sûr de trouver des nouvelles méthodes de prévention des maladies mais aussi de développer des méthodes de diagnostics précoces et des thérapies plus efficaces. Cela va jusqu'à développer des nouvelles méthodes de prises en charge thérapeutiques et promouvoir la santé et le bien-être. *In fine* l'enjeu de la recherche et l'innovation en Europe dans le domaine de la santé est de travailler tous ensemble, de créer un réseau de travail, un partage transfrontalier des ressources pour améliorer notre santé et le système de santé.

On peut définir 3 axes d'investissements qui ressortent du programme Horizon 2020 :

1. Entreprendre les réformes nécessaires pour des systèmes de santé innovants et viables pour faire face à l'évolution démographique en Europe et à la situation financière actuelle des dépenses de santé. Améliorer l'intégration des innovations dans la prise en charge, comme par exemple l'utilisation de Smartphone. Le programme soutient également la politique de vieillissement actif et en bonne santé.
2. Le second axe permet l'amélioration de l'accès à des soins de santé de meilleure qualité et plus sûrs pour les citoyens : notamment avec la mise en place d'orientation européenne en matière de sécurité du patient et de l'utilisation des agents antimicrobiens.
3. Le troisième axe favorise la santé des citoyens européens et promeut la prévention les maladies; avec un accent particulier sur le tabagisme, l'alcool et l'obésité. Mais aussi des actions pour les maladies chroniques dont le cancer.

Les programmes cadres de la CE offrent une thématique très large en santé. Le processus proposé aux industriels est souvent très lourd et contraignant. Ce type de partenariat reste risqué, les projets ne sont souvent pas en accord complet avec la stratégie des laboratoires. Pour aborder cette notion de stratégie les EFPIA se sont regroupés sous le FP6 pour ébaucher un programme adapté aux besoins de la recherche et l'innovation pharmaceutiques.

2.3. Innovative Medicines Initiative (IMI)

Innovative Medicines Initiative correspond à des collaborations impliquant :

- Une recherche non compétitive pour l'EFPIA
- Un appel d'offre compétitif pour sélectionner les partenaires en recherche des EFPIA
- « open collaboration » dans le partenariat (partage des données, diffusion des résultats)

2.3.1. La genèse

Devant le constat de la R&D, les EFPIA développent IMI avec les mêmes préoccupations que l'UE. IMI est basé sur un Agenda de Recherche Stratégique rédigé en collaboration entre l'UE et les EFPIA, prenant en compte les attentes de santé publique européenne.

IMI est lancé en 2008 avec les programmes FP7, dans le but d'améliorer de façon significative le rendement et l'efficacité (« time to market ») du développement pharmaceutique. L'objectif est de produire des médicaments de façon plus efficace et plus sûre pour le patient.

IMI est mis en place par la réglementation du conseil pour la mise en œuvre d'initiative technologique conjointe (Joint Technology Initiative - JTI) sur les médicaments innovants²⁰. IMI est une entreprise commune temporaire (Joint Undertaking) (IMI JU) entre l'EFPIA et l'UE. L'initiative est basée sur l'article 187 du Traité de fonctionnement de l'UE²¹ permettant à l'union de mettre en place une entreprise commune temporaire pour répondre aux besoins de la recherche ou du développement technologique.

Avec ses 2 milliards d'euros de budget sur la période 2008-2013 IMI est le plus important Partenariat Public Privé (PPP) en santé dans le monde (Figure 12). La moitié du budget -1 milliard d'€- provient du FP7. L'autre moitié -1 milliard d'€- est apportée sous forme d'« in-kind » (ressources opérationnelles) par les EFPIA. En résumé, les membres de l'EFPIA ne reçoivent pas de financement direct de l'UE, les financements soutiennent uniquement les partenaires publics comme les universités, les petites biotechs, les associations de patients et les entités réglementaires comme l'European Medicine Agency (EMA).

²⁰ Council Regulation No 73/2008 (OJ L30 of 04.02.2008, p38-51)

²¹ Treaty of Functioning of the European Union (TFEU)

Un tel partenariat permet aux acteurs du secteur de la santé de mutualiser leurs connaissances et de tirer profit d'une collaboration dans des domaines pré/non compétitifs entre EFPIA et académiques, pour le bénéfice des patients.



Figure 12 –Contribution IMI Europe et EFPIA

2.3.2. L'Agenda de Recherche Stratégique (SRA)

Le SRA inclut les recommandations pour aborder les challenges en santé et pour guider la mise en place des projets IMI. Le document a été rédigé grâce à une étroite collaboration entre les différents acteurs du monde de la santé. Il a été publié en Mars 2008, mais a été constitué comme un document vivant, voué à évoluer en fonction des avancées technologiques et des découvertes. Sur la première version quatre piliers ont été identifiés (Figure 13) [32]

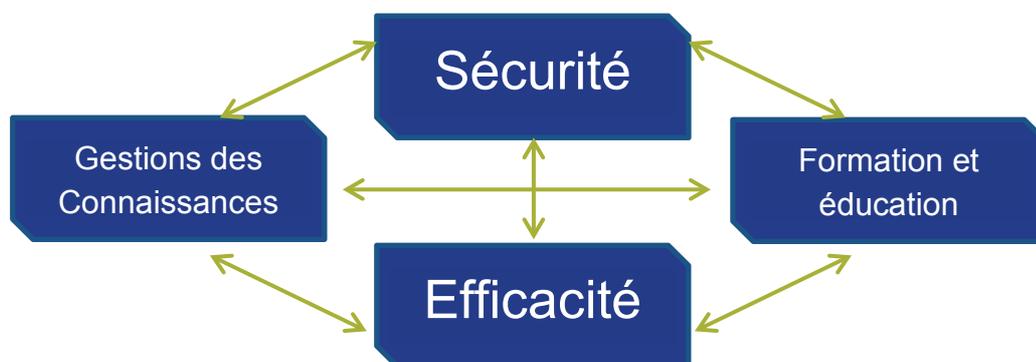


Figure 13 – 4 Piliers de l'agenda de recherche stratégique d'IMI (2008)

Ces quatre piliers ont très vite montré leurs limites. Le focus et la compréhension des idées émises ne correspondaient plus aux changements du secteur de la santé. Une version révisée a été publiée en 2011 mettant en place 7 aires de recherche centrées sur le patient.

- Patients : les avancées technologiques permettent aujourd'hui la collecte d'un grand nombre de données sur l'efficacité et la sécurité. Cette masse de données plus ciblées permet des mesurer les résultats et les bénéfices

d'une thérapie. IMI envisage une meilleure utilisation des données pour aboutir à des améliorations du processus de R&D et des effets notables sur l'économie de la santé.

- Efficacité des médicaments
- Gestions des connaissances
- Stratégie : une analyse centrée sur les « -omiques²² » combinée à de la biologie informatique améliorera la connaissance et l'étiologie des maladies et ouvrira des nouvelles possibilités pour la recherche.
- Développement et cadre réglementaire
- Outils et techniques
- Education et formation

IMI répond aux principaux défis de l'industrie pharmaceutique et de la société pour développer des médicaments plus efficaces et plus sûrs pour le patient. L'initiative permet aux laboratoires de développer des nouveaux outils et des méthodes pour mieux prédire la sécurité du médicament et son efficacité. L'initiative vise aussi à réduire l'attrition²³ dans la R&D pharma.

2.3.3. Participation des EFPIA

Le financement des projets reste un élément clef pour que l'initiative reste innovante et non compétitive. Dans la majorité des cas, les EFPIA ne financent pas les projets grâce à du cash mais bien avec des ressources opérationnelles. Celle-ci peut aussi bien se présenter sous forme de management que de recherche. Les chercheurs travaillant pour les EFPIA participent de façon transparente au projet. Les analyses sont mises à la disposition des académiques pour le projet. Les fonds gouvernementaux eux financeront la partie académique et les PME.

²² « L'idée de base associée aux approches « omiques » consiste à appréhender la complexité du vivant dans son ensemble, au moyen de méthodologies les moins restrictives possibles sur le plan descriptif. L'idée de base associée aux approches « omiques » consiste à appréhender la complexité du vivant dans son ensemble, au moyen de méthodologies les moins restrictives possibles sur le plan descriptif : la génomique (SNPs par exemple), la transcriptomique (expression des gènes et leur régulation), la protéomique (analyse des protéines), la métabolomique (étude des métabolites produits). Ces approches permettent d'obtenir de très nombreuses informations sur la réponse cellulaire et/ou tissulaire à une exposition in vitro ou in vivo. » [54]

²³ L'attrition est la perte de clientèle, de substance ou d'autres éléments non forcément matériels, dans le cadre de la pharma, c'est le taux de perte de molécules entre les phases 0 et la mise à disposition du patient.

2.3.4. Propriété Intellectuelle

La propriété intellectuelle est une clé de voute de la collaboration. Elle est guidée par 4 documents disponibles sur le site internet de l'IMI (<http://www.imi.europa.eu/>)

- IP Policy set up (Août 2007)
- Grant Agreement (Mars 2009)
- Explanatory note of IPR Helpdesk (2008)
- Clarification Note published (fin 2009)

La politique de la propriété intellectuelle (PI) de l'IMI vise à promouvoir la création de connaissances, la communication et l'exploitation, et à valoriser l'innovation grâce à une répartition équitable des droits. Compte tenu de la multitude des projets soutenus par l'IMI et la complexité de gestion de la PI dans les partenariats public-privé, l'IMI favorise une approche «au cas par cas». La politique globale de la PI a été conçue pour permettre une flexibilité appropriée, fonction de la situation de chaque consortium. Afin de faciliter les négociations sur la PI, des recommandations ont été établies, avec la participation de tous les parties prenantes. L'IMI est restée une plateforme neutre pour aider à la résolution de conflits. Le paragraphe suivant résume les recommandations de la PI.

Chaque participant conserve la propriété exclusive de l'information et de la PI qu'il détient avant de prendre part à un projet IMI. L'information et la PI nécessaires pour la réalisation du projet sont identifiées et définies comme «background». Cette information de base est accessible sans redevance aux autres participants du consortium dans la mesure où celle-ci est utilisée pour la réalisation du projet. Les résultats générés durant le projet et faisant partie des objectifs sont définis comme «foreground». Les participants du consortium qui ont généré du « foreground » sont les propriétaires de l'information et de la propriété intellectuelle correspondantes. Lorsque plusieurs participants contribuent au « foreground », un co-ownership s'appliquera, sauf accord contraire. Afin de terminer le projet, le consortium pourra profiter de l'accès au « foreground » qui appartient à d'autres partenaires, sous les mêmes conditions d'accès qu'au « background ».

Les participants peuvent également demander des droits d'accès au « foreground » à d'autres fins. Dans ce cas, les conditions financières particulières peuvent être appliquées correspondant à l'utilisation envisagée. En effet, une distinction est faite entre l'exploitation commerciale directe, pour laquelle s'applique la pratique de la négociation, et l'utilisation « en recherche », pour laquelle une licence non exclusive est à la base de la négociation. La définition de l'utilisation en recherche dans le cadre d'IMI est très large. Elle comprend toutes

les activités liées au développement, ainsi qu'à des activités relatives à l'obtention d'autorisations réglementaires.

Afin d'assurer une large diffusion des connaissances générées dans les projets IMI, les tiers ne faisant pas partie du consortium peuvent demander des droits d'accès au « foreground » selon des principes similaires.

Le consortium s'engage à diffuser les informations générées par le projet dans un délai d'un an après la fin de celui-ci.

Les résultats scientifiques générés dans le cadre du projet, mais en dehors de ses objectifs sont définis comme « sideground ». Les principes de propriétés du « sideground » sont similaires à celle du « foreground ». Toutefois, dans le cas de sideground, le propriétaire n'a pas l'obligation d'accorder des droits d'accès.

3. De IMI à IMI2 : Les groupes de gouvernances stratégiques sous IMI2 en tant que moteur de l'innovation dans la santé

IMI2 a été annoncé en 2013 par Chris Viehbacher, DG du groupe Sanofi Aventis et Président de l'EFPIA. L'initiative sera fondée sur le succès d'IMI avec l'objectif d'avoir « the right prevention and treatment for the right patient at the right time » en s'attaquant de manière forte aux problèmes empêchant de développer le médicament pour le patient. L'initiative est une partie intégrante du programme Horizon2020 et des efforts de recherche sur 7 ans de l'UE qui fait suite au FP7.

Le dernier appel à projets IMI a été lancé le 12 Décembre 2013. L'exécution des projets IMI continuera jusqu'à la fin de leurs engagements. Depuis juillet 2014 les premiers appels à projet d'IMI2 ont été lancés.

L'évolution a été voulue par les EFPIA et les académiques pour élargir le cadre dans le but d'améliorer l'innovation.

3.1. L'agenda de Recherche Stratégique

Ce document définit le cadre général de la recherche sous IMI2. Il a été rédigé par les EFPIA en étroite collaboration avec Vaccines Europe²⁴, The European Biopharmaceutical Enterprise²⁵ et avec la contribution de plus de 70 institutions intéressées (Scientifiques, instituts de recherche, centre hospitalier, autorité réglementaires...). Le SRA développe les principaux défis auxquels font face

²⁴ Représente en Europe la majorité des sociétés dans la vaccination : <http://www.vaccineseurope.eu/>

²⁵ Représente l'ensemble des Sociétés de biopharmaceutique en Europe : <http://www.ebe-biopharma.eu/>

actuellement le système de santé européen, l'industrie pharmaceutique et le réglementaire. Le SRA n'a pas pour but de définir les projets tels qu'ils doivent être implantés dans IMI2 mais constitue un guide stratégique pour le développement de ces derniers.

Le document définit aussi des priorités de santé qui doivent être adressées par IMI2

1. Résistance microbienne
2. Arthrose
3. Maladies Cardiovasculaires
4. Diabète
5. Maladies neurodégénératives
6. Maladies psychiatriques
7. Maladies Respiratoires
8. Maladies Auto-immunes
9. Maladies associées à l'âge
10. Oncologie
11. Maladie orphelines
12. Vaccins

3.2. Processus de décision des pharmas « brainstorming »

Sous IMI1 un projet était élaboré par un EFPIA qui soumettait son idée de projet à l'IMI JU. IMI2 amène un nouveau concept : les Groupes de Gouvernances Stratégique (SGG).

Pour pouvoir implémenter la vision des laboratoires, le SGG est constitué par des représentants EFPIA experts dans une thématique, des partenaires en recherche des EFPIA, des représentants de l'IMI, représentants de la Commission Européenne et de l'IMI JU qui reste la plateforme neutre facilitatrice de la discussion. Pour parfaire la stratégie et la vision de l'environnement, le groupe de gouvernance peut faire appel à des Expert Ad Hoc. Les SGG fournissent une approche stratégique pour un domaine thérapeutique défini prenant en compte le SRA d'IMI2.

Le SGG consolide les stratégies des pharmas dans le but de proposer un « pipeline » de projet donnant naissance à un appel à projet (call) au sein de l'IMI2. Les décisions sur les projets sont prises de manière collégiale après une analyse de la situation autour de problématiques de santé définies par l'UE.

Le groupe contribue à une évaluation des besoins dans son domaine de compétence. Il évalue l'environnement scientifique des projets et programmes, ainsi que la stratégie d'approche. Ils définissent les étapes clés de la mise en place d'un projet. Son rôle permet avant tout d'appliquer les projets proposés et de

démontrer le potentiel de ces projets dans le cadre d'une exploitation commerciale pour les laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers doivent veiller à la pertinence des projets pour la R&D, le réglementaire, les pratiques médicales, la société, la santé publique et cela de façon la plus favorable pour le patient.

Ce nouvel aspect apporté à IMI reste cohérent avec l'approche du médicament, celle d'être toujours au plus proche du patient. Ce sont les industriels qui tiennent ce rôle et investissent des millions d'euros dans le développement. Les EFPIA sont les entités les plus aptes à analyser la situation du patient. L'idée derrière ces SGG est de concilier la recherche européenne et d'élaborer une stratégie commune.

La présence de ces groupes permet d'assurer la coordination stratégique au sein et à travers le portfolio de projets en s'investissant sur les nouveaux projets, partageant les réussites/échecs grâce à une communication régulière. Ils sont à la base de l'élaboration de la stratégie des futurs projets IMI.

3.3. Champs d'application élargis

Avec cette nouvelle initiative, le champ d'implication est élargi vers la distribution des solutions de santé. Pour pouvoir répondre aux différents axes thérapeutiques et aux différentes solutions à proposer, IMI2 s'ouvre à d'autres industriels impliqués dans les sciences de la vie. Cette extension peut se retrouver dans le secteur de l'informatique et les mégas données²⁶. L'implication d'IBM au sein de projet IMI2 peut apporter une plus-value nette. Avec son système d'intelligence artificiel Watson (qui a remporté le jeu télévisé Jeopardy [33]) « IBM's Watson Discovery Advisor » est un système de cloud qui peut aider les équipes de recherche à analyser des masses de données et à trouver de nouvelles idées d'analyse. Olivier Lichtarge un professeur de génétique moléculaire à l'université de Montréal signale « La littérature est immense et il est très difficile pour tout chercheur de la connaître »²⁷ [34]. L'enjeu est important pour permettre de mieux intégrer toutes les technologies disponibles.

²⁶ Données structurées ou non dont le très grand volume requiert des outils d'analyse adaptés. Équivalent étranger : big data. [59]

²⁷ "The literature is immense. It is very difficult for any researcher to thoroughly master."

3.4. Augmentation du budget et intégration « internationale »

IMI2 s'ouvre à plus de projets avec une augmentation de budget passant de 2 milliards d'euros pour IMI à 3.2 milliards d'euros (EFPIA et UE) (Tableau 3). Ce qui change en particulier c'est l'ouverture aux entreprises de taille moyenne avec plus de financement. Le taux de financement des partenaires publics et biotechnologies passe de 75 à 100%. (Tableau 4) Le taux de financement non UE (ex : US, Japon) lui passe à 30% au lieu des 10% précédemment. Cela traduit effectivement l'extension de l'initiative vers l'international.

Tableau 3 – Répartition du budget IMI2

Total	3,27 milliards d'€
Contribution UE	1,638 milliards d'€
Contribution EFPIA	1,425 milliards
Contribution additionnel	213 million d'€

Tableau 4 - Les nouvelles règles de financement se traduisent par une modèle plus attrayant : Exemple

	Coût Direct €	Coût Indirect €	Coût Total €	Contribution UE (%)	Contribution l'UE (€)
IMI	100	20	120	75%	90
H2020 / IMI2	100	25	125	100%	125

La **première partie** a donc fait l'état des lieux de la R&D dans le domaine de la santé, et appliqué particulièrement aux laboratoires pharmaceutiques. Trois éléments se dégagent de cette analyse et montrent que le modèle actuel n'est plus soutenable pour ces entreprises :

- Un taux d'échec des molécules, représenté par le taux d'attrition de la recherche. En effet de 5000 à 10000 molécules en phase 0, seulement une est approuvée par les autorités.
- Un temps de développement d'un médicament compris entre 15 et 20 ans
- Un coût d'accès au marché prohibitif.

A cela s'ajoute un environnement qui change avec :

- Une population vieillissante impliquant une pression sur les autorités de santé concernant le budget et la démonstration de l'efficacité.
- Des maladies chroniques plus fréquentes et plus complexes.

Par conséquent il est évident que sans changement la R&D en Europe va stagner et perdre progressivement toute compétitivité

L'**open innovation** a brisé les frontières entre les industriels, les PME et les académiques et une approche plus collaborative est très encouragée. Aucune entité seule, que ce soit une université, une entreprise privée, une institution, un gouvernement ne peut décrypter en totalité la complexité d'une maladie humaine et surtout aucune d'elles n'a le monopole sur l'innovation. On voit bien qu'il est difficile d'innover seul, et que les innovations futures naîtront de la confrontation des idées. Avec le succès d'IMI en Europe on doit trouver des solutions thérapeutiques plus sûres et coût efficace.

IMI serait-il ce modèle qui permettrait de faire travailler l'ensemble la communauté scientifique sur un projet commun d'innovation pour le bénéfice du patient ? La partie suivante explique la mise en place du partenariat IMI – IMI2 et son exécution.

Partie 2. La mise en place de Partenariats Public-Privé sous IMI-IMI2 et l'exécution

Après avoir analysé la Recherche et Développement (R&D) et conclu que le modèle actuel est voué à évoluer et que l'on se tourne vers une solution collaborative avec les Partenariats Public Privé (PPP) telle que l'Innovative Medicines Initiative (IMI), nous allons nous attarder dans cette seconde partie sur la mise en place de ces partenariats et sur sa phase d'exécution. Nous analyserons et décrirons chacune des étapes en insistant sur les points clés stratégiques pour les EFPIA et les académiques. La Figure 14 regroupe le processus de lancement d'un projet qui va être détaillé dans les paragraphes suivants.

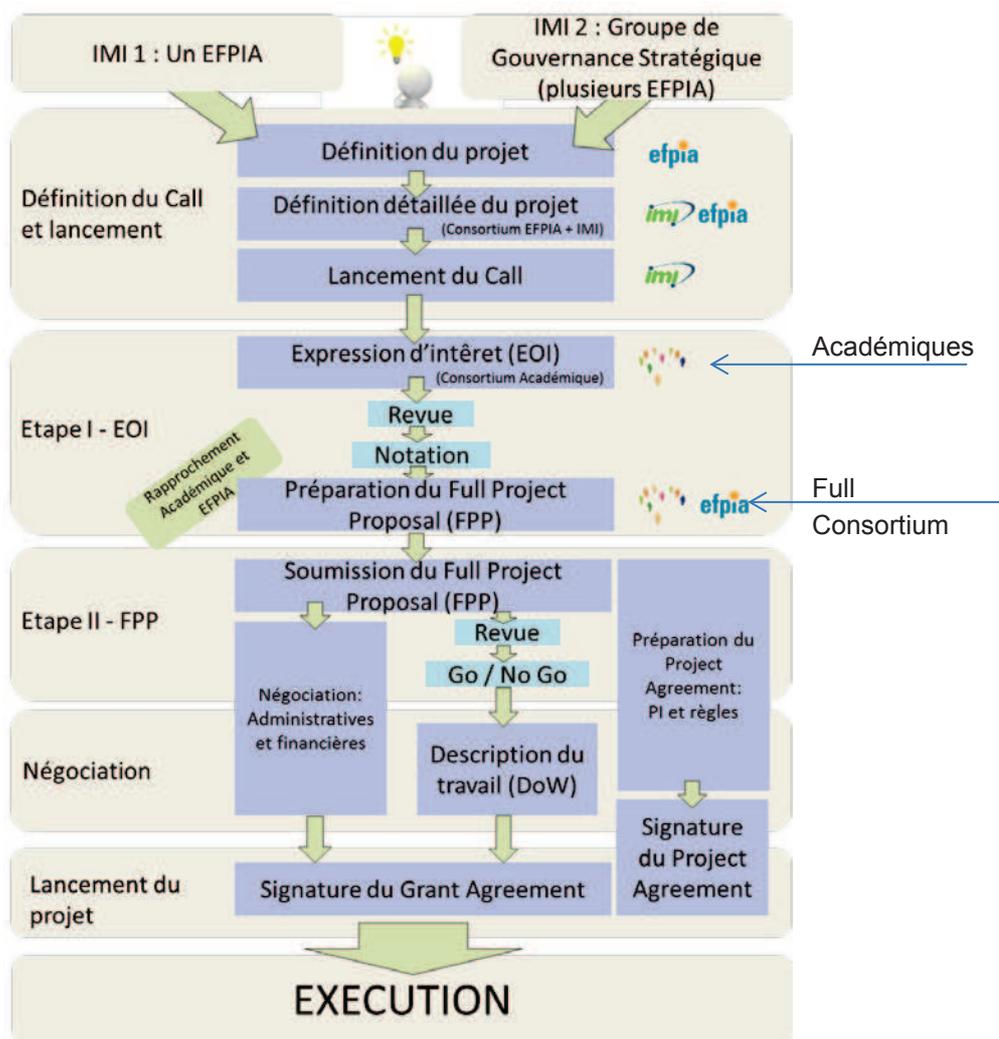


Figure 14 - De la préparation à l'exécution d'un projet

1. Phase de préparation

Les Figure 15-16-17-19-20-21, reprennent de manière synthétique la Figure 14 en mettant l'accent (en vert) sur les différentes étapes du processus d'élaboration d'un projet IMI.



Figure 15 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 1 - Appel à Projet

1.1. La naissance d'une idée (Appel à Projet) (Figure 15)

Concerne : EFPIA

Documents produits : Topic Summary puis Topic Text

IMI : L'idée d'un projet émane d'un EFPIA sur les axes de projets guidés par l'Agenda de Recherche Stratégique (SRA)²⁸ rédigé par un comité scientifique composé d'experts et de membres de l'EFPIA.

IMI2 : Comme nous avons vu à la section Partie 1 3.2 :Processus de décision des pharmas « brainstorming », sous IMI2 le processus de décision de projet émane d'un groupe de gouvernance stratégique.

La suite du processus est similaire pour IMI et IMI2

La première étape pour faire valider un projet consiste en la rédaction d'une à deux pages (**Topic Summary**) contenant une courte présentation du projet de recherche avec les objectifs globaux, mettant en avant la contribution de l'industriel et les besoins à l'attention du public. Une fois ce projet validé par le Directeur du Groupe de Recherche de l'EFPIA intéressé, les EFPIA intéressés sont invités à se joindre pour former le consortium EFPIA. Ce dernier s'aligne sur le « Brouillon²⁹ » du Topic Summary et doivent préparer ensemble une ébauche scientifique plus complète du projet. Cette nouvelle étape doit donner lieu à une description de haut niveau où sont définis les intérêts scientifiques et la nécessité d'une recherche collaborative ainsi que les objectifs principaux, l'engagement en

²⁸ Pour rappel le SRA aborde dans le domaine de la santé et les axes de recherche et d'innovation sur lesquels l'Europe doit s'appuyer pour se développer.

²⁹ Draft en Anglais

termes de ressources des EFPIA, une vision structurée des groupes de travail ainsi que les résultats clefs du projet. (**Topic Text**)

Après une revue approfondie par l'IMI JU et par le conseil d'administration (governing board), qui est l'élément décideur d'IMI composé de 10 membres (5 membres de la commission européenne et 5 EFPIA), la version finale du Topic Text est publiée dans un appel aux académiques : le call

Il est important pour l'industriel mettant en place le projet de promouvoir activement auprès des autres EFPIA le sujet de l'appel à projet.

1.2. Expression Of Interest (EOI) (déclaration d'intérêt) (Figure 16)

Concerne : applicant au projet : académiques, PME, association de patients

Document produit : Expression of Interest

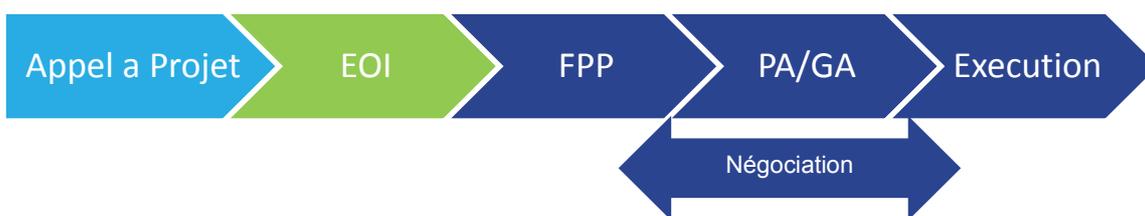


Figure 16 - Expression d'intérêt de la part des applicants

A ce stade les candidats (académiques, biotechnologies, associations de patients) intéressés par le projet peuvent se faire connaître et former un consortium : le consortium applicant.

Le processus passe par la rédaction d'une « **Expression Of Interest** » (EOI). La déclaration d'intérêt consiste en l'élaboration d'un document, mis à disposition des participants, comprenant une partie Scientifique et une partie Administrative.

Le coordinateur de l'entité applicant est le seul responsable de la soumission complète de l'EOI à l'IMI Joint Undertaking (IMI JU) dans les dates limites imposées et publiées sur internet. La soumission de l'EOI est faite de manière électronique exclusivement sur un système dédié de l'IMI : SOFIA (Submission OF Information Application)

Quelques règles restent à respecter :

- La soumission avant la date limite de l'appel à projet établie par l'IMI JU. Les informations concernant l'appel à projet sont disponibles sur le site de l'IMI europa (<http://www.imi.europa.eu/>).
- Le respect des conditions minimum définies dans les règles de participation de l'IMI.
- L'EOI doit être soumis dans son intégralité (partie administrative et Scientifique).
- Le contenu de l'EOI doit être en relation avec un topic unique de l'appel et doit répondre à l'étendu du topic pour lequel il est soumis.

En cas de doute sur l'éligibilité (Critères de non éligibilité, p47) de l'EOI, l'IMI JU peut convenir d'un comité qui statuera en interne sur cette éligibilité. Le comité assurera dans chaque cas semblable une parfaite équité de l'examen. L'IMI JU se réserve le droit de continuer l'évaluation de l'EOI en attendant une décision sur l'éligibilité.

L'EOI est soumise à une validation dont le processus complet est détaillé en partie 4. L'aspect scientifique est primordial pour la sélection mais il va de soi qu'il n'est pas suffisant. *In fine* le projet comportera environ 150 personnes venant de toute l'Europe et d'horizons différents (EFPIA, Académiques, PME, associations de patients). Une des qualités requise reste la capacité de management de l'académique. A titre d'exemple un consortium EFPIA préférera, à niveau scientifique équivalent, un consortium qui lors de la revue fera participer tous ses collègues démontrant ainsi un esprit collaboratif, à celui dont le coordinateur académique répond seul aux questions.

1.3. Full Project Proposal (FPP) (Figure 17)

Concerne : Full consortium (Académiques, EFPIA ...)

Document produit : FPP

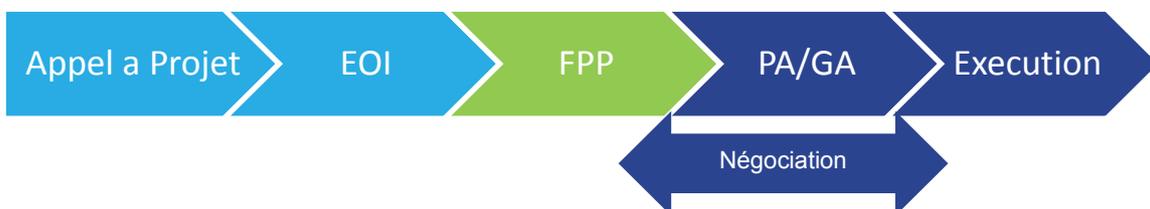


Figure 17 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 3 : Full Project Proposal

Une fois que l'EOI a été évalué le consortium académique appliquant ayant reçu la meilleure note est invité à prendre part aux discussions avec le consortium EFPIA du projet formant ainsi le **Full Consortium**. Ils développent de façon conjointe le **Full Project Proposal** (FPP) qui sera soumis à l'IMI JU.

1.3.1. Quelques définitions avant de commencer :

La gestion du consortium entraîne une terminologie commune afin de définir les rôles. Il est important de prendre en compte que la nouvelle terminologie IMI2 n'est pas encore définie, c'est pourquoi nous utiliserons dans la rédaction la terminologie IMI. Je mentionnerai dès que possible les nouveaux termes à employer sous IMI2

Le coordinateur (IMI) / Project Leader (IMI2): Représente le consortium de l'IMIJU, un EFPIA généralement celui qui écrit le topic et qui conduit le processus pour arriver au FPP

La managing entity (IMI) / Coordinateur (IMI2): le trésorier des fonds Européen généralement celui qui coordonne le consortium académique et écrit l'EOI. Il gère et distribue aux participants les fonds provenant de l'IMIJU.

Il est très important que le coordinateur et la managing entity travaillent de façon très étroite pour assurer la meilleure collaboration entre le public et le privé. C'est à ce stade du FPP que sont définis les rôles de chacun dans le consortium. Le Tableau 5, donne un exemple de la façon de nommer les participants en fonction de leur rôle : participant ou coordinateur.

Tableau 5 – Rôle des partenaires dans le consortium

	Coordinateurs	Participants
Intérêt Scientifique (Généralement Académiques)	Coordinateur Scientifique	Champion Scientifique
Management (Généralement EFPIA)	Consortium Manager	Manager de projet interne

1.3.2. Le FPP

Le FPP détaille :

- Le cas scientifique avec le concept du projet, les objectifs à atteindre, la progression et l'impact potentiel des résultats.
- Une planification détaillée du projet avec la description du travail à accomplir. Une partie rend compte de l'effort de chaque entité et décrit les

jalons à atteindre. Les jalons, en management, sont des événements mesurables et planifiés représentant la fin d'une étape ou d'un travail.

- Le consortium avec le détail (légal) de chaque participant, la gouvernance et les procédures managériales, l'allocation de ressources et de budget.
- Les issues éthiques du projet.

1.3.3. Gouvernance d'un projet IMI

Les membres définissent une gouvernance pour le projet. Elle est contractuelle entre tous les partenaires et est décrite de façon très précise. La structure décisionnelle définit les droits de vote ainsi que le type de vote lors de la prise de décision. La structure de cette gouvernance n'est pas unique et peut être adaptée par chaque consortium, mais celle présentée dans la Figure 18 s'est montrée utile dans l'implémentation et le management des projets IMI.

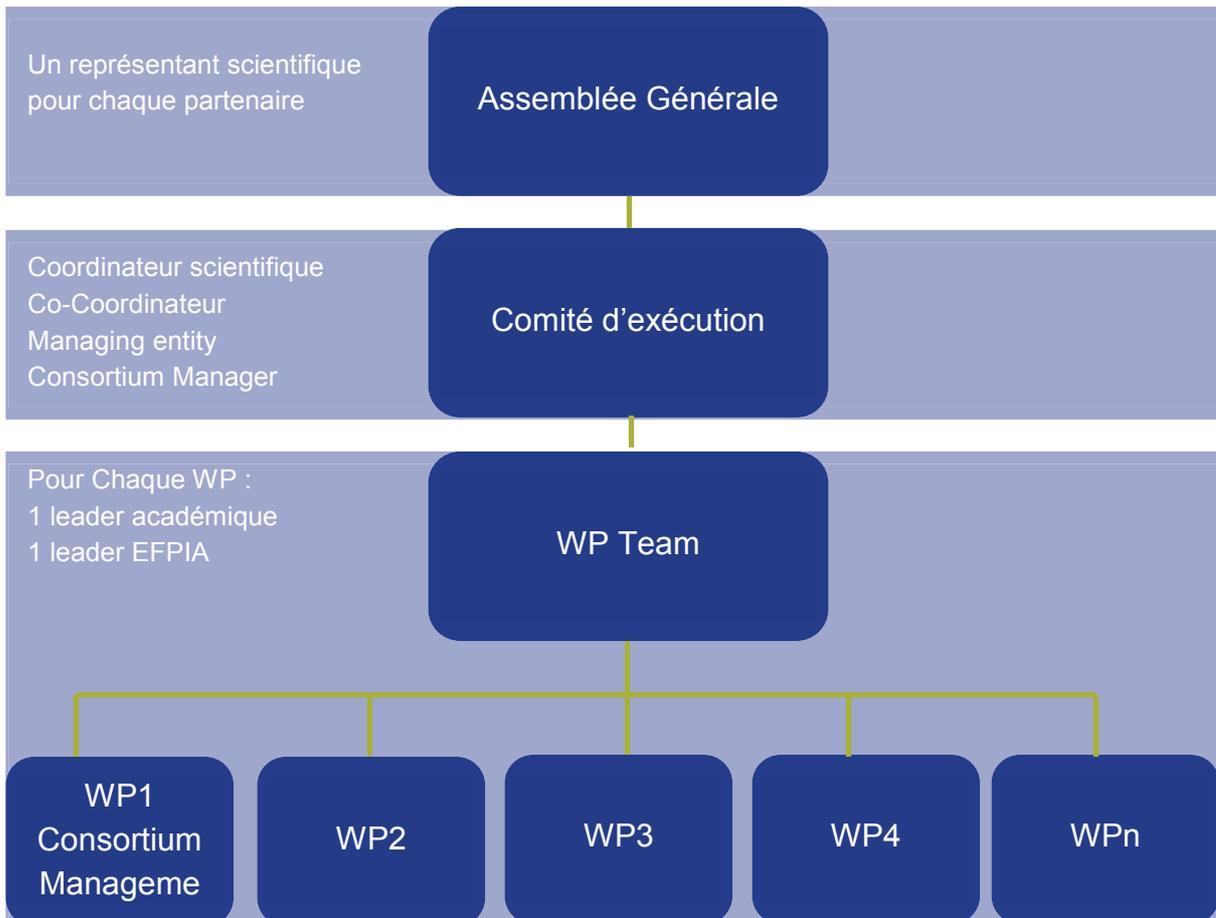


Figure 18 – Modèle de Gouvernance d'un projet IMI

L'assemblée générale, constituée du comité d'exécution et d'un représentant pour chaque partenaire, est la plus haute autorité décisionnelle du projet. Elle assure que le consortium accède à la totalité des informations sur le projet. Elle est

responsable des décisions ayant une importance significative comme l'ex/inclusion de nouveaux membres.

Les groupes de travail (WP) (Figure 18) sont les entités opérationnelles du projet représentées par le public et le privé à part égale. Chaque WP est dirigé par un WP leader académique et un WP leader industriel. Les WP leaders sont responsables du bon fonctionnement de leur unité de travail mais aussi de la bonne dissémination des informations « bottom-up » vers les leaders du projet. Ils doivent être force de proposition à l'assemblée générale concernant l'exécution du travail, les améliorations possibles dans leur WP. Les leaders des groupes de travail sont responsables de l'approbation et de la revue des livrables de leur WP avant l'approbation finale par le coordinateur. Les livrables sont définis dans le FPP, ils représentent en management un résultat du projet.

Le travail des WP leader est primordial. Dans certains projets le travail d'un WP est directement dépendant des résultats d'un autre WP.

La structure coordonnée présentée dans les projets IMI s'est révélée efficace dans le management de projet à l'échelle public privé européenne.

1.4. Evaluation

L'EOI et le FPP sont tous les deux soumis à un processus d'évaluation suivant une procédure rigoureuse.

1.4.1. Experts

L'évaluation par l'IMI JU se fait à l'aide d'un panel d'experts indépendants pour assurer que seuls les meilleurs participants soient sélectionnés pour le projet de recherche. Lors de la première évaluation, il est possible de consulter, sous une close bien définie de non divulgation des informations, le consortium EFPIA et ce dans le but de représenter de façon la plus juste possible le point de vue des EFPIA.

Des experts éthiques peuvent être invités à participer lorsque les projets touchent de près ou de loin l'utilisation d'animaux ou de sujets humains. Cela afin d'assurer qu'IMI JU ne soutienne pas des projets qui seraient contraires aux principes fondamentaux de l'UE.

Les experts peuvent être invités pour conduire une évaluation totale ou partielle. Ils doivent posséder les connaissances appropriées dans le domaine du projet et leurs expériences professionnelles doivent permettre de leur attribuer une reconnaissance dans un domaine particulier lié au projet. Le nom des experts est publié de façon annuelle sur le site de l'IMI.

1.4.2. Observateurs

Mis à part des experts, l'IMI JU peut inviter des observateurs dans le but d'assurer une transparence complète dans l'évaluation. Ces derniers peuvent provenir du public comme du privé. Comme leur rôle se limite à observer ils ne sont pas confrontés au conflit d'intérêt mais ils doivent respecter les clauses de confidentialité établies par l'IMI JU.

Les observateurs donnent à l'IMI JU un avis indépendant sur le déroulement de l'évaluation et sur sa clarté/justesse. Les remarques portent aussi bien sur la façon dont les experts évaluent les participants que sur les procédés et la manière de les améliorer.

Ils sont également garants du respect des procédés, et modèrent les discussions. Ils ne doivent en aucun cas s'exprimer sur l'EOI ou le FPP.

1.4.3. Critère d'évaluation et Notation

L'EOI et le FPP sont évalués selon des critères prédéfinis dans le call. Chaque critère est évalué de 0 à 5 selon l'échelle suivant :

0. Ne répond pas aux critères en examen ou ne peut pas être jugé à cause d'informations manquantes ou incomplètes. (*Fails to address the criterion under examination or cannot be judged due to missing or incomplete information*)
1. Très faible : Le critère est traité de manière superficielle et insatisfaisante (*The criterion is addressed in a cursory and unsatisfactory manner*)
2. Faible : Il y a de sérieuses faiblesses inhérentes en relation avec le critère en question (*There are serious inherent weaknesses in relation to the criterion in question*)
3. Raisonnable : Aborde de façon générale le critère avec des faiblesses importantes qui doivent être corrigés (*Broadly addresses the criterion, with significant weaknesses that need correcting*)
4. Bon : satisfaisant, même si certaines améliorations sont possibles. (*Addresses the criterion well, although certain improvements are possible*)
5. Excellent : Traite avec succès tous les aspects pertinents du critère en question. (*Successfully addresses all relevant aspects of the criterion in question.*)

Pour chaque critère il existe un seuil en dessous duquel l'EOI ou le FPP est refusé, de même qu'il existe un seuil global pour l'évaluation sous lequel IMI JU refuse le participant. Il existe la possibilité de pondérer les critères. Toute pondération est déclarée.

1.4.4. Critères d'éligibilités de l'EOI

-
- Excellence

Doivent rentrer en compte dans le dépôt de l'EOI la clarté et la pertinence des objectifs ainsi de la crédibilité de l'approche proposée. La proposition doit être ambitieuse et doit laisser transparaître un potentiel d'innovation. L'EOI doit permettre la mobilisation de l'expertise européenne pour atteindre les objectifs du sujet et être translationnelle.

- Impact

L'impact doit être pertinent et en accord avec l'appel à projet. L'EOI doit permettre de renforcer l'innovation et intégrer de nouvelles connaissances. Elle doit répondre aux challenges sociétaux de l'Europe. La réponse au projet doit permettre d'améliorer la santé et le bien-être des européens et contribuer aux objectifs d'IMI2

- Qualité et efficacité

Le consortium appliquant doit mettre en avant une bonne répartition des tâches et des ressources, favoriser la complémentarité au sein du consortium. La réponse doit être complémentaire à la demande des industriels

1.4.5. Critères de non éligibilité (de l'EOI)

La non éligibilité d'un EOI est applicable dans le cas d'un manquement au critère d'éligibilité sus mentionnés. Un consortium appliquant ne sera pas retenu si :

- Il ne soumet pas dans les temps l'EOI
- Il ne répond pas aux attentes scientifiques de l'appel à projet
- Il ne prend pas en compte l'excellence scientifique demandé par IMI

1.4.6. Un processus d'évaluation.

- Briefing des experts

Les experts sont briefés par l'IMI JU sur les objectifs et les caractéristiques du Call, les critères de notations, les modalités d'évaluation.

- Evaluation individuelle

Un minimum de 5 experts indépendants doit évaluer de façon indépendante l'EOI et le FPP. Les experts peuvent être présents pour de l'évaluation de l'EOI et du FPP. Ils doivent attribuer une note accompagnée d'un commentaire pour chaque critère décrit dans l'appel à projet. Bien évidemment, les experts justifieront chacun de leurs scores. Les résultats sont transmis à l'IMI JU et ne peuvent être changés.

-
- Jury (consensus panel)

Le groupe intervient une fois que les experts ont rendu leur verdict. Il est composé d'un panel de minimum 5 experts (expert éthique exclu). Pour la discussion sur l'EOI, le coordinateur est autorisé à intervenir et évaluer les EOI, c'est-à-dire qu'il peut donner son avis, mais ne possède pas de droit de vote.

La discussion est modérée par un membre de l'IMI JU : « the moderator ». Son rôle est de chercher un compromis entre les points de vue des experts sans préjudice vis-à-vis de l'une ou l'autre des EOI ou FPP. Le modérateur est autorisé à proposer des solutions pour la résolution de conflit allant jusqu'au vote à la majorité au 2/3.

Les experts produisent un rapport d'évaluation qui reflète l'accord atteint, mais peuvent aussi proposer des axes d'amélioration et stipuler des conditions qui doivent être atteintes pour la phase de négociation (2 Phase de négociation:).

- Ethique

La revue éthique est réalisée pour le FPP, mais déjà une pré-évaluation éthique peut être faite sur les meilleurs EOI et les recommandations à prendre en compte pour la préparation du FPP.

1.4.7. Conflit d'intérêt et transparence

Une fois le consensus atteint sur le FPP du Consortium, les membres sont invités à finaliser les détails scientifiques, techniques, administratifs et financiers. La totalité des détails est nécessaire pour la préparation du Grant Agreement et l'entrée en phase de négociation. L'IMI JU veille au bon déroulement des choses et que les recommandations émises lors de l'évaluation soient bien prise en compte.

2. Phase de négociation: (Figure 19)

Concerne : Full consortium (Académiques, EFPIA ...)

Documents produits : « Project Agreement » (PA) et « Grant Agreement » (GA)

<p>IMI2 : Grant Agreement devient Model Grant Agreement (MGA) Project Agreement devient Consortium Agreement (CA)</p>

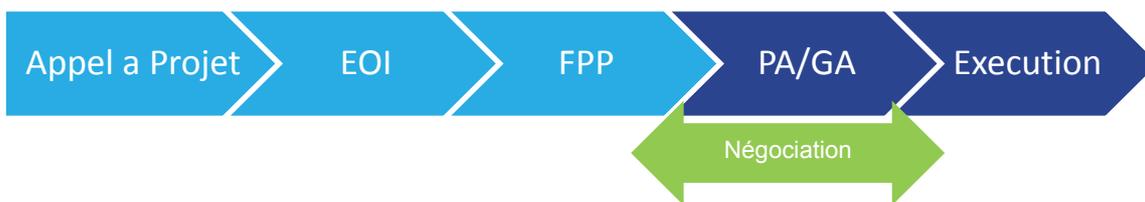


Figure 19 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 4 : Phase de négociation dans le cycle du projet

Il est nécessaire de prévoir cette phase bien en amont lors de la préparation du FPP. Il est très important à cette étape que les académiques et les industrielles soient alignés sur l'objectif et sur le fonctionnement du projet

Le coordinateur du projet soutient le processus :

- Forme les participants sur le processus et sur le cadre légal.
- Conduit les négociations et consolide les avis, gère les résolutions de conflit et publie la version finale du Project Agreement (PA).
- Après acceptation du FPP par l'IMIJU, le coordinateur conduit la signature d'une Form A2.5 pour la préparation du Grant Agreement (GA).
- Signe le GA.

Chaque participant doit discuter avec son entité légale du projet :

- Le background désigne les informations, y compris les données et le savoir-faire qui sont détenus par un participant avant, pendant ou après l'adhésion au Grant Agreement, ainsi que les droits d'auteur ou autres droits de propriétés intellectuelles et industrielles liés à ces informations, et qui sont nécessaires à la réalisation du projet.
- Le Foreground désigne les résultats, y compris les données, savoir-faire et informations, qui peuvent ou non être protégées. Ces résultats sont générés dans le cadre du projet et dans les objectifs du projet. Ils comprennent les droits d'auteur, droits de conception, droits de brevet, ou des formes similaires de protection.
- Le Sideground désigne les résultats, y compris les données, savoir-faire et informations, protégées ou non, qui sont générés par un participant dans le cadre du projet, mais en dehors des objectifs du projet.
- La propriété intellectuelle.
- La gouvernance du projet telle qu'elle a été vue précédemment.
- Les droits d'accès.

Le PA et le GA représentent les documents de référence d'un projet.

2.1. Project Agreement (PA) (Figure 20)



Figure 20 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 5PA et GA dans le cycle de lancement du projet

- Project agreement (PA) produit par le coordinateur du projet regroupe
 - Le contrat entre les participants
 - Les documents concernant la propriété intellectuelle, droit d'accès, droit de diffusion ...
 - Le background, foreground, sideground
 - La gouvernance
 - Les annexes :
 - La liste des entités impliquées dans le projet
 - Le contact scientifique et administratif
 - Les autres documents (Etudes cliniques, Ethique ...)

Les participants conduisent en interne la signature du PA. Des qualités de manager sont requises tout au long du projet. Le manager interne du projet (académique et industriel) est responsable de fournir à l'ensemble du consortium les éléments administratifs et coordonne en interne la revue et la signature du PA.

Après la revue et l'approbation des documents mis à jour, l'IMI JU demande la signature par chaque participant de la Form A ce qui permet l'accès au Grant Agreement.

2.2. Grant Agreement (GA)

Grant Agreement (GA) produit par l'IMI JU est un contrat non négociable. Il fait suite à l'accord entre les parties sur la description du travail, la signature de la Form A2.5³⁰ et du PA.

Le champion scientifique³¹ participe de façon active à la mise à jour de la FPP. Ce dernier document se retrouvera dans le GA sous le nom de Description du Travail (DoW). Le même document mais avec un nom différent. Le champion scientifique est responsable de définir le background pour son entité.

Le Grant Agreement comprend :

- Le contrat entre IMI JU, le coordinateur et la managing entity.
- L'annexe I : La description du Travail est la version finale du FPP.
- L'annexe II : Les détails opérationnels
- L'annexe III : Le formulaire d'adhésion pour tous les partenaires
- L'annexe IV : Form B – Droits d'accès pour un nouveau partenaire
- L'annexe V : Form C - Reporting Financier
- L'annexe VI Form D - Les termes de référence pour le certificat de déclaration financière

3. Phase d'exécution (Figure 21)



Figure 21 - Full Project Proposal

La phase d'exécution d'un projet se différencie selon si l'industriel ou l'académique est participant ou coordinateur.

3.1. Coordinateur

3.1.1. Le coordinateur scientifique

L'aspect scientifique du projet est géré par le Coordinateur Scientifique. Il est le garant entre académiques et industriels du consensus scientifique et de

³⁰ Fiche de préparation au GA : "Participant is financially in a position to & willing to participate Agreed / approved (IMI JU) FPP Part B (Description of work) – issued / collected by Consortium Manager(to send to IMI JU)" (IMI training Brussels, November 07, 2011)

³¹ Pour rappel le Champion Scientifique ou Scientific Champion est le représentant scientifique des participants au projet (Tableau 5 – Rôle des partenaires dans le consortium p42)

l'innovation sur le projet ; il veille à ce que toutes les attentes soient prises en compte. Aussi il :

- Detaille les “milestones” et les achèvements majeurs des WP, et propose une version compréhensible par tous pour avoir une homogénéité d'information sur l'ensemble du WP
- Il évalue scientifiquement l'avancée du projet et met à jour la perspective sur l'année suivante. Il est responsable auprès de l'IMIJU de la stratégie du projet.

Il est aidé au quotidien par le consortium manager

3.1.2. Consortium manager

Le consortium management est la clef de voute du projet. Il supporte et gère la résolution de conflits, fournit des conseils et des grandes lignes pour que l'interaction externe se passe bien. Son rôle passe par :

- Un support général du projet sur des aspects légaux et brevets
- La revue de presse pour la communication interne et pour la communication externe
- Le monitoring du projet avec des outils simples d'avancement

●	no problems: in time, in budget
●	slight delays - no action required yet, but closely monitoring required (update weekly)
●	significant problems - enclosed submitted proposal for resolution of problem

Figure 22 – Exemple d'outils d'avancement utilisés

- La résolution de conflits en favorisant la bonne entente
- La consolidation des rapports sur les livrables et étapes clés, et l'approbation de ces rapports
- L'analyse de besoin et le développement du projet
- Un point de contact pour les interactions externes. Il rapporte à l'IMIJU et aux EFPIA sur les avancements et les succès du projet.

Un consortium IMI est comme une petite PME avec en moyenne 150 personnes à manager dans un projet commun d'innovation dans la santé. L'idée naît des industriels pour pouvoir aligner les priorités de recherche Européennes avec la recherche académique. Ces derniers rentrent très tôt dans le processus de mise en place du projet. Une négociation très importante intervient entre les participants sur les éléments à partager et sur la vision de la gouvernance. Les ressources en management chez les EFPIA les poussent à être en général coordinateurs du projet.

Le succès du projet est dû à la bonne entente au sein du consortium.

Dans la partie 3 de cette thèse nous allons nous attarder sur les enjeux des partenariats dans la recherche et l'innovation.

Partie 3. Les impacts des Partenariats Public-Privé (IMI) dans la recherche et l'innovation

IMI vise à améliorer la santé et l'accès aux médicaments en apportant de l'innovation dans le domaine des sciences de la vie. Elle contribue à protéger la compétitivité internationale de l'industrie pharmaceutique et des sciences de la vie dans des secteurs tels que les diagnostics, les vaccins, l'imagerie biomédicale et des technologies d'information médicale. Ces objectifs sont directement liés aux enjeux de société d'Horizon2020 : «Santé, le changement démographique et le bien-être ». L'objectif est aussi de répondre aux défis de santé publique identifiés dans le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les médicaments prioritaires pour Europe et le monde.

IMI vise à pallier les freins dans le développement de médicaments. Avec l'accent mis sur la santé publique et sur l'amélioration de la compétitivité de l'ensemble des domaines des sciences de la vie, les objectifs d'IMI2 vont bien au-delà de ceux d'IMI1 en se focalisant d'avantage sur l'aspect clinique.

Ces partenariats ont un impact attendu sur la R&D, sur le système de santé apportant de la fiabilité, de la sécurité et de l'innovation aux patients.

Qu'est-ce que l'innovation ? Selon le site du gouvernement australien [35], l'innovation réfère à un changement ou à la création d'un processus plus efficace, à des produits ou des idées qui peuvent augmenter la probabilité de réussite d'une entreprise. Les entreprises innovantes ont une meilleure productivité et de meilleures performances. L'innovation est le catalyseur de la croissance. Etre innovant ne signifie pas nécessairement inventer, mais peut signifier de changer de Business Model et s'adapter aux changements d'environnement pour donner de meilleurs produits et de meilleurs services.

Cette définition en accord avec le monde de l'industrie est parfaitement applicable au monde de la santé et aux challenges que vit actuellement le monde pharmaceutique. L'innovation en santé consiste en premier lieu à améliorer la santé du patient en lui permettant d'avoir accès à des médicaments plus sûrs, plus rapidement et qui lui sont mieux adaptés mais aussi d'aborder des pathologies pour lesquelles il n'y a actuellement pas de solution thérapeutique suffisante. Cette amélioration passe par une mutation du système de R&D des industries pharmaceutiques et une mutualisation des efforts entre les différentes parties prenantes.

En résumé: « Innovation is when people are starting to use it ». L'innovation arrive quand les personnes commencent à l'utiliser. Cette phrase représente bien la vocation d'IMI2 qui est d'aller au plus près du patient.

La partie 3 de la thèse met en avant les réussites d'IMI. Elle est illustrée par des exemples de projets IMI et apporte une vision de l'innovation qui est produite.

1. IMI : une réussite

Comment évaluer la réussite d'un PPP ? La question reste entière. Alors que tous les projets ne sont pas terminés, de nombreux indicateurs sont en faveur d'une réussite de l'initiative. IMI a réussi à rassembler une masse critique de personnes pour des projets d'envergure autour de la recherche pharmaceutique. Sur l'ensemble des projets c'est plus de 6000 chercheurs publics et privés confondus qui travaillent à aborder les challenges sociétaux. Des indicateurs comme la création d'emploi (2 fois plus par million d'euros d'investi que les financements traditionnels européens), le nombre de publications et les découvertes, sont des signaux d'une réussite majeure. [36]

1.1. Excellence scientifique

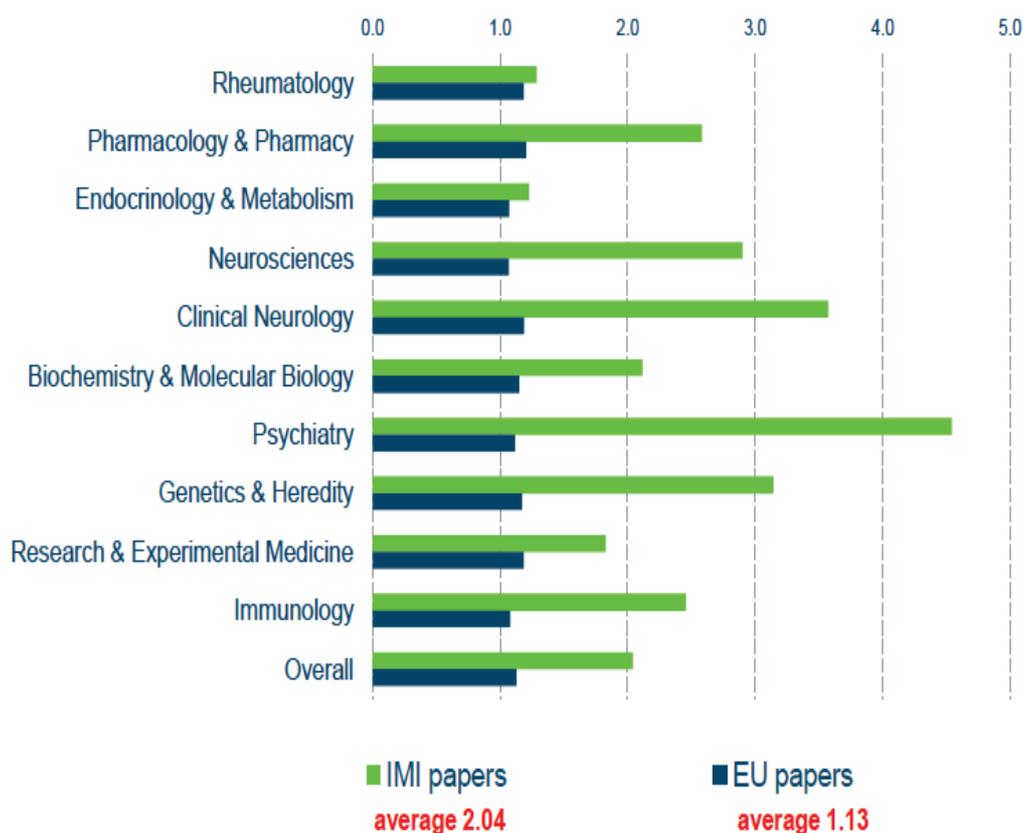


Figure 23 - Moyenne des citations d'article dans 11 thématiques [37]

Dans un rapport de 2012 du président de l'IMI, Michel Goldman montre l'impact scientifique d'IMI [37] sur les publications en Europe et dans le monde. 19% des publications IMI sont hautement citées. Les citations IMI sont au-dessus de la moyenne mondiale et elles sont meilleures que la moyenne européenne. La Figure 23, extraite de ce rapport, montre la moyenne des citations dans différents domaines en Europe et pour les projets IMI. Entre 2010 et 2013 c'est un total de 320 publications issues d'IMI [38] dans des journaux comme le célèbre *Nature*, *JAMA*³² et *Science*

1.2. Réussite majeure

Jusqu'à présent IMI a lancé 11 appels à projet qui se sont traduits par 43 projets. Ils sont associés actuellement à 75% du budget total commis pour l'initiative. Les projets touchent des aires ciblées et ont un impact majeur dans la recherche pharmaceutique en Europe :

- Fragmentation des connaissances au sein de l'Europe
- Connaissance insuffisante de la maladie
- Manque de biomarqueurs prédictifs pour l'efficacité et la sécurité
- Design d'étude clinique inapproprié
- Outils de pharmacovigilance insuffisants
- Scientifiques insuffisamment formés
- Incitation insuffisante pour l'industrie
- Une implication insuffisante du patient dans la R & D

1.2.1. Les PME

Les PME (impliqués ou souhaitant s'impliquer dans IMI) ont été préoccupées par le fait qu'IMI amoindrisse l'accès à la commercialisation. Mais le cadre non-compétitif d'IMI autorise les PME de garder la propriété de leur background³³ leur permettant de rester très compétitives. Le plus bel exemple de réussite d'une PME est la commercialisation d'une lignée de cellule pancréatique bêta par Endocells SARL. Ces cellules sont destinées aux applications industrielles depuis la découverte de médicaments jusqu'à la thérapie cellulaire (développé plus bas : p 61). Les EFPIA se sont engagés à utiliser cette lignée cellulaire dans leur recherche et supporter le projet au-delà d'IMI. Ce contexte est très positif pour les PME, et on devrait voir une augmentation de l'engagement de celles-ci sous IMI2 avec un budget associé plus important.

IMI dépasse l'objectif de contribution financière aux PME, fixé à 15% par la CE. L'initiative a permis un investissement de 19% [39] de fonds totaux dans les PME.

³² The journal of the American Medical Association

³³ •Pour rappel le background désigne les informations, y compris les données et le savoir-faire qui sont détenus par un participant avant, pendant ou après l'adhésion au Grant Agreement (p42)

Dans la partie santé du FP7³⁴ la participation dans le PME n'a atteint que 15,2% et cela grâce à des mesures dédiées.

Lors de la consultation du public, dans une enquête, une grande majorité des répondants (81%) souhaite une implication encore plus forte des PME à l'avenir PPP. IMI offre aux PME :

- Une meilleure **visibilité** à travers l'Europe et dans le monde académique
- Un **financement** direct pour supporter la R&D
- Une meilleure compréhension du processus de développement du médicament
- Un meilleur **accès** au marché
- Un meilleur **réseau** avec les industries leaders dans le domaine et les académiques.
- Une **reputation** augmentée, en effet les PME entrant dans IMI sont connues pour l'excellence de leur recherche et pour leur attitude d' « open innovation »

1.2.2. Mobilisations

Les projets en cours IMI rassemblent un grand nombre de partenaires de l'industrie pharmaceutique, les universités, les PME, les associations de patients et les organismes de réglementation dans des projets ciblés qui mobilisent des ressources importantes (taille moyenne des projets € 25 millions). Les industries pharmaceutiques participent fortement à l'IMI (50% des ressources, 30% du personnel) avec un engagement complet par les industriels sur l'ensemble des projets IMI en cours de 720 M €, alors que leur participation à des programmes européens de recherche en dehors de l'IMI est très faible (0,78% des participations dans FP7 en santé) avec une contribution totale de 80 millions pour la totalité du FP7, soit 10 fois moins que pour IMI. Cela signifie que l'IMI réalise un effet de levier important sur les investissements (humain et financier) en R&D.

³⁴ Pour rappel FP7 = Framework program 7 = Programme Cadre 7

1.2.3. Une collaboration améliorée

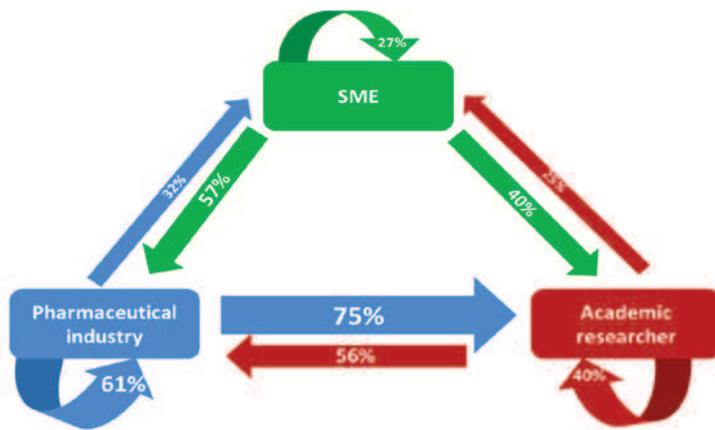
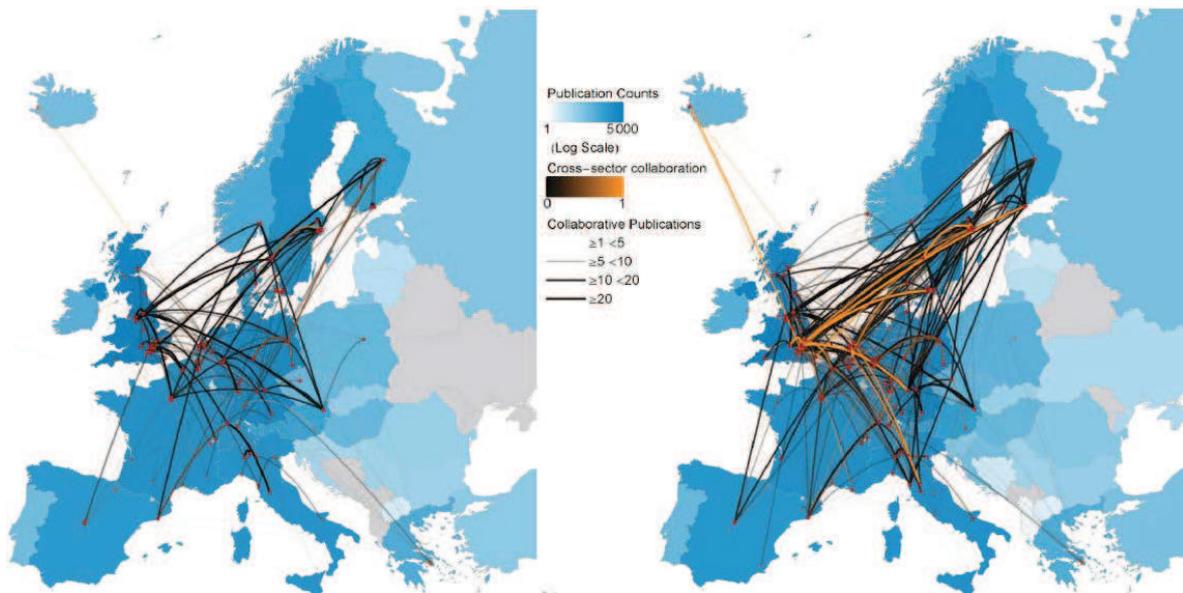


Figure 24 - Qui est intéressé pas quelle expertise ?

précisément elle met en avant la recherche de l'expertise. On voit bien la nécessité de collaboration.

La première évaluation intermédiaire de 2011 [40] a mis en évidence qu'IMI permet l'apprentissage mutuel et la possibilité de contruire une approche et une compréhension entre les différentes parties prenant, avec un bénéfice pour tous. Elle a de plus conclu sur la portée scientifique de l'initiative.

La Figure 25 extraite d'une analyse de Thomson Reuters (2013) met en avant une recudescence des collaborations provoquées par IMI (entre le Call 1 et le Call 3)



Les conclusions sont donc très positives et affirment que c'est une plus value importante et une amélioration pour le paysage de la R&D européenne. Les données, les sondages et d'autres évaluations³⁵ ont mis en évidence l'excellence de la recherche scientifique supportée par IMI et l'impact de ses projets sur la communauté scientifique.

2. Un impact marqué

La santé publique comporte deux éléments : la santé et la sécurité de la population, ce qui inclut la gestion du risque pour ces populations. Une bonne façon pour les pharmas de mesurer l'impact de la R&D sur la santé public est de mettre en avant de nouvelles approches, des nouvelles méthodes de prévention, des techniques modernes de diagnostic et des nouveaux produits sur le marché. Une diminution significative de l'innovation a été constatée malgré l'augmentation des coûts (Figure 4 & Figure 5, respectivement p15p16). L'ampleur et la complexité de la recherche en santé en Europe sont des voies ouvertes à l'open innovation et à la collaboration. En effet il faut repenser la façon le mode de la rechercher dans le domaine des sciences de la vie. Avec des coûts élevés associés à des risques importants, les objectifs de santé publique ne sont que très mal abordés. Un exemple marquant est le manque de nouveaux antibiotiques [41].

Une meilleure classification des maladies apporte un bénéfice immédiat pour la santé publique, devant entrainer une diminution d'effets secondaires dus à un traitement plus approprié aux patients. La classification est importante et applicable au développement clinique mais aussi aux pratiques médicales courantes. Le système de santé bénéficiera directement d'une telle avancée avec des économies notables. Selon une étude de l'Institut National du Cancer [42] sur l'Iressa®³⁶, un investissement de 1,7 millions d'euros dans le diagnostic aurait permis d'économiser 34 millions d'euros. Cette économie est liée au fait que la molécule est inefficace sur certains patients. Les patients atteints de cancer du poumon, dont la tumeur présente une mutation activatrice du gène REGF³⁷, répondent mieux à l'Iressa® qu'à la chimiothérapie standard [43]. A l'inverse, les patients dont la tumeur ne présente pas de mutation du REGF répondent mieux à la chimiothérapie standard. Dans ce cas, la prescription d'Iressa® aux seuls patients dont la tumeur porte une forme activée du REGF permettrait d'éviter 85% des prescriptions inutiles. [43]

³⁵ Analyse bibliométrique des projets IMI en cours, et les sondages ont été réalisés chez des participant à des projets financés par IMI

³⁶ IRESSA est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK [52]

³⁷ Récepteur à l'Epidermal Growth Factor

L'IMI aborde des challenges sociétaux sur 4 axes de développement :

- La Safety (**Sécurité**) pré-clinique et pharmacovigilance
- L'améliorer de la **prédictivité** de l'efficacité sur des maladies comme le cancer, l'inflammation, les maladies métaboliques (ex : Diabète) et les infections
- La **formation et l'éducation** qui auront un impact sur les pratiques de santé.
- Le « **knowledge management** » dans la découverte et le développement de nouvelles thérapeutiques. De nos jours les données produites sont énormes que ce soit au sein d'IMI ou en extérieur. Le Knowledge management ou Management des données s'assure de l'intégration effective de l'ensemble de ces données. L'intégration des données permet ainsi d'améliorer la synergie entre les différents projets.

2.1. R&D et efficacité

Améliorer la prédictivité de l'efficacité d'un médicament est un facteur important afin de pouvoir diminuer le taux d'attrition dans le développement de médicament. Plusieurs recommandations ont été convenues :

- Meilleure connaissance des mécanismes
- Développer des modèles *in vitro* et *in vivo* prédictifs de l'efficacité
- Développer *in silico* des simulations pour des pathologies
- Stimuler la médecine translationnelle entre les académiques et les industriels
- Créer des réseaux Européens spécialisés dans une pathologie pour mettre en place des standards, assurer la validation de biomarqueurs en imagerie et développer des centres régionaux d'excellence.
- Créer des centres de validation pour des biomarqueurs en « omique »³⁸
- Développer des partenariats avec les autorités réglementaires pour mettre au point des essais cliniques innovants et promouvoir le partage de données et se pencher sur les considérations éthiques.

³⁸ Rappel : définition p31 note de bas de page

2.1.1. Maladies métaboliques

Cinq grandes priorités de la recherche ont été définies pour les maladies métaboliques [32]

- Développer pour le diabète et ses complications, des modèles plus prévisibles pré-cliniques in silico et in vitro, in vivo plus prédictifs
- Identifier et valider de nouvelles cibles dans le diabète
- Identifier et valider des biomarqueurs de la fonctionnalité ou de la perte de fonction des cellules bêta, pour traiter à la fois la résistance à l'insuline et des complications du diabète;
- Caractériser les sous-populations et les groupes de patients à l'aide de la génomique et de biomarqueurs
- Développer la qualité de vie et les indicateurs rapportés par les patients pour mesurer l'impact des nouveaux traitements sur les activités quotidiennes et les avantages globaux de nouvelles thérapies.

Le diabète est une maladie incurable, incapacitante affectant de multiples organes. Elle est associée à des complications chroniques de type vasculaire allant jusqu'aux maladies cardiaques, l'infarctus, maladies vasculaires périphériques, des néphropathies et des rétinopathies. Après 10 années de diabète, plus de 70% des patients présentent des complications [44]. Ces complications représentent un énorme fardeau pour la qualité de vie du patient. En particulier la néphropathie qui se développe chez 25-40% des diabétiques et qui représente la cause principale de stade final de maladie rénale (ESRD)³⁹. Des données récentes révèlent qu'il y a environ 150 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2025 [45].

Une meilleure connaissance des facteurs en cause dans l'apparition de la néphropathie diabétique et de sa pathogénèse entrainerait des nouvelles stratégies de traitement afin de diminuer de façon significative l'incidence de la complication, devrait permettre un meilleur traitement préventif et atténuer la morbi mortalité. Elle contribuerait en générale à améliorer la santé publique.

IMI investit 117 millions d'euros dans des projets sur le diabète pour résoudre ce challenge scientifique. Le but est de développer des outils fiables pour évaluer l'impact du diabète et de ses complications afin de mettre en place des traitements personnalisés aux différents patients.

³⁹ End stage Renal Disease

Un des objectifs du projet IMI SUMMIT⁴⁰ (Tableau 6) est d'identifier des biomarqueurs prédictifs du développement de complications chroniques du diabète et de fournir des cibles potentielles pour des biomarqueurs et pour le développement clinique et utiliser ces biomarqueurs dans les essais cliniques. Cette initiative vise à raccourcir les « longs » essais cliniques afin d'améliorer l'accès à de nouvelles solutions pour le traitement du diabète pour le patient.

A la fin 2013, le consortium a établi et phénotypé la plus grosse base de données génomique (GWAS⁴¹) pour des patients diabétiques de type I avec une néphropathie. En analysant cette base, le consortium a trouvé que des associations précédemment établies entre le génotype et la néphropathie dans le diabète de type I ne sont pas applicables à une cohorte de sujets homogènes [46]. SUMMIT a permis l'identification des gènes susceptibles d'être associés à des maladies diabétiques rénales

Avec une expertise clinique et une analyse robuste des données provenant des académies d'excellence, des PME et des industriels, SUMMIT devrait produire à la fin du projet des outils permettant de mieux prédire la progression du diabète de type I et les effets des médicaments. L'amélioration de la prédictivité permettrait de diminuer la durée des essais cliniques.

Tableau 6 – Fiche projet SUMMIT

SUMMIT	
18 Académiques	
6 EFPIA	
1 PME	
32,6 millions d'euros	
60 mois	
http://www.imi-summit.eu/	
Objectifs <ul style="list-style-type: none"> • Etudes cliniques à coûts efficaces • Biomarqueurs prédictifs • Modèle in vivo de complication du diabète 	

⁴⁰ Surrogate markers for micro- and macro-vascular hard endpoints for innovative diabetes tools

⁴¹ Genome Wide Association Study

IMIDIA⁴², un deuxième projet dans le domaine du diabète a permis à une PME de développer la première lignée de cellules pancréatiques beta humaine. La lignée cellulaire développée par Endocells SARL (cité chapitre 3, 1.2.1, p57) permet de tester les composés en recherche (ou développement) dans un contexte pertinent (cellule diabétique humaine). Ces cellules représentent un outil unique pour l'étude de médicaments à grande échelle et fournissent un modèle pré-clinique pour la thérapie de remplacement cellulaire dans le diabète. Cette technologie pourrait être généralisée pour générer d'autres lignées cellulaires humaines lorsque le promoteur spécifique de type cellulaire sera disponible. [47]

2.1.2. EUROPAIN

Les maladies inflammatoires et auto-immunes touchent de nombreuses personnes et représentent une souffrance et un coût économique dans les pays développés. Le développement de nouveaux médicaments dans ce domaine a été entravé par un manque de mesures validées. Certains modèles pré-cliniques ne prennent pas en compte les principales caractéristiques structurelles de la maladie. De nombreux médicaments soulagent uniquement les symptômes, plutôt que de traiter la cause médicale sous-jacente. Il est de plus en plus nécessaire d'identifier de nouvelles approches de traitement ou des thérapies plus sûres, plus efficaces [32]

Dans le domaine de l'inflammation, EUROPAIN a développé des modèles expérimentaux validés pour de nombreux aspects cliniques de la douleur. Un adulte sur cinq souffre de douleur chronique, qui constitue une cause majeure d'arrêt maladie et de retraite anticipée entraînant des complications de vie pour le patient et des coûts pour le système de santé. Malgré les efforts de recherche de la part des académiques et des industriels, il reste un effort considérable à faire pour favoriser l'apparition de molécules plus efficaces et surtout avec moins d'effets secondaires. Différentes approches ont été envisagées à travers la génétique (GWAS⁴³) et l'expression de protéines. L'expression de la douleur chez les espèces utilisées en pré-cliniques n'est pas la même que chez l'homme entraînant un passage difficile des innovations en phase clinique. Le consortium EUROPAIN cherche à établir et à standardiser le phénotype des symptômes de la douleur chez le patient en douleur chronique mais aussi chez des modèles humains surrogates. Le projet a découvert des biomarqueurs d'imagerie pour l'activité cérébrale corrélés à la présence de douleurs chroniques actuellement en cours de validation dans des essais cliniques.

⁴² Improving beta-cell function and identification of diagnostic biomarkers for treatment monitoring in Diabetes

⁴³ Genome-Wide Association Study

En cas de succès, ces biomarqueurs permettront la détection d'une molécule indépendamment de la modulation de symptômes cliniques. Le projet a déjà révélé une nouvelle protéine humaine (CXCL5) comme nouvelle cible pour le traitement de la douleur.

L'établissement de modèle robuste pour la recherche de médicament et les nouveaux biomarqueurs pointent vers une diminution des coûts et offrent aux participants une mutualisation des risques pour le développement de molécules.

2.2. Formation et éducation

Pour reprendre son leadership dans l'innovation biomédicale il est nécessaire pour l'Europe d'avoir des chercheurs expérimentés dans différents domaines. Il existe actuellement 5 programmes d'éducation et de formation pour les professionnels qu'ils soient industriels, académiques, patients ... : EMTRAIN⁴⁴, Eu2P⁴⁵, SafeSciMET⁴⁶, PharmaTrain⁴⁷ ou EUPATI⁴⁸. Le but est d'améliorer de façon constante l'expertise dans la biomédecine, les outils et les technologies qui permettent de développer des médicaments plus rapidement et de manière plus sûre. Conduire ses projets grâce à IMI permet d'obtenir une harmonisation du savoir au sein de l'Europe qui n'aurait pas été possible à travers des programmes nationaux. Ces projets offrent un effet structurant au sein de l'UE sur l'organisation, la performance et la qualité des programmes de recherche et sur le partage de l'information sur toute la chaîne du développement des académiques à l'EMA⁴⁹.

2.2.1. EMTRAIN

EMTRAIN est un projet où collaborent 12 académiques et 16 partenaires industriels dans le but commun de développer une stratégie durable de formation et d'éducation pour l'Europe. Un des objectifs du projet a été de créer un programme : on-course®⁵⁰. Ce dernier est un portail dédié à la recherche et au développement biomédical et médical. Le portail rassemble plus de 5000 cours en 20 langues dans 39 pays et couvre plus de 60 sujets scientifiques et thérapeutiques. Le portail est en accès gratuit. Il permet aux utilisateurs de rechercher les cours par degrés d'étude (master, PhD, courte durée, e-learning), par organisation (temps plein, temps partiel, modulable), par type de formation (distance, Face à face, mixte), par langue, par localisation et par intéressement. Parmi ces derniers, il est facile de retrouver tous les cours produits par la

⁴⁴ European Medicines Training Network

⁴⁵ European Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology

⁴⁶ European Modular Education and Training Programme in Safety Sciences for Medicines

⁴⁷ Pharmaceutical Medicine Training Programme

⁴⁸ European Patients Academy on Therapeutic Innovation

⁴⁹ Pour rappel : l'Agence Européenne du Médicament

⁵⁰ <http://www.on-course.eu/>

plateforme IMI « education and training ». Pour chaque cours, le site détaille le contenu, la liste des modules, les coûts, les contacts et le site web. Mis à part une base de données destinée à l'ensemble des cours présent en Europe, le service fournit un panorama de l'éducation et de la formation.

2.2.2. Eu2P

Le projet Eu2P offre des cours de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie avec des spécialités comme l'évaluation du bénéfice, les aspects réglementaires, la qualification du risque, la santé publique et communication sur le risque. Le cours Eu2P a reçu en 2012 un prix d'éducation⁵¹ au salon Educatec-Educaticice à Paris.

L'éducation est un facteur clef dans la réussite d'un pays et doit être aussi bien appliqué à l'UE. Le besoin de formation est croissant car la recherche n'est plus cloisonnée mais touche différents domaines de compétence. En effet elle est devenue translationnelle. La plateforme d'éducation du programme IMI permet aux professionnels de rester à jour sur les derniers développements dans la recherche et d'avancer dans leur carrière.

2.3. La sécurité des patients

La réponse biologique de chaque patient à la prise de médicament varie. La prédiction de tous les effets indésirables associés est très difficile à réaliser même dans les essais cliniques le plus élaborés. La sécurité du médicament reste un enjeu majeur d'une part pour le patient car sa santé et son confort de vie en dépendent, et d'autre part pour les industriels dont la réputation est en jeu. Ces derniers ont le devoir d'amener sur le marché un médicament sûr.

La toxicité des médicaments est une cause majeure d'échec en phase de développement tardive et entraîne des retraits avec des conséquences importantes pour les industriels. La différence des espèces en toxicologie, le manque de biomarqueurs translationnels sensitifs et la population non représentative dans les essais cliniques, autant de facteurs qui rendent la prédictivité de la toxicologie humaine délicate. Un vrai problème de recherche et de sécurité.

⁵¹ Education technology price in the higher education category

2.3.1. SAFE-T

Le projet IMI SAFE-T⁵² (Tableau 7) a été formé pour qualifier de façon translationnelle des biomarqueurs dans les lésions vasculaires, hépatiques et rénales induites par les médicaments.

- Rein : Les diagnostics actuels (Creatinine Sérique, BUN⁵³) ne sont pas considérés comme efficaces que lorsque 50 à 60% de la fonction rénale est perdue. Le rein est un organe dont la régénération est lente, les lésions rénales entraînent une perte de la fonction (Maladie Rénale Chronique) [48]
 - DIKI : Drug Induced Kidney Injuries
- Foie : Les standards actuels (ASAT⁵⁴, ALAT⁵⁵, Bilirubine) ne sont pas sensibles ni spécifiques et ne peuvent discriminer le développement d'une atteinte hépatique fulgurante chez certains patients de ceux qui récupéreront leur fonction hépatique.
 - DILI : Drug induced Liver Injuries
- Système Vasculaire : Actuellement il n'existe pas de biomarqueurs pour les lésions vasculaires induites par le médicament.
 - DIVI : Drug Induced Vascular Injuries

Le consortium cherche à obtenir la validation de ces biomarqueurs par les autorités de santé dans le but de pouvoir les utiliser en R&D dans les essais cliniques. Les biomarqueurs permettront de mieux les diagnostiquer lésions hépatiques, rénales ou vasculaires. Une sélection a été effectuée à travers la littérature et des bases de données. Il en est sorti 150 biomarqueurs qualifiés pour DILI, DIKI et DIVI. Des études sur 32000 échantillons ont permis d'en sélectionner et d'en valider 65⁵⁶ parmi eux. Le projet est actuellement en phase d'essai clinique : 39 études incluant plus de 2300 patients sur 39 sites. Ces études ont permis de valider certains biomarqueurs dans la population. Avec un peu de retard ils seront soumis à la FDA et à l'EMA pour obtenir leur approbation.

⁵² Safer and Faster Evidence based Translation

⁵³ Blood – Urea – Nitrogen)

⁵⁴ Aspartate aminotransférase

⁵⁵ Alanine aminotransférase

⁵⁶ Actuellement seul 95% des 65 sont validés

Tableau 7 – Fiche projet SAFE-T

SAFE-T	
10 Académiques	
11 EFPIA	
4 PME	
EMA + FDA	
Critical path institute ⁵⁷	
37,7 millions d'euros	
72 mois	
http://www.imi-safe-t.eu	
Objetifs <ul style="list-style-type: none"> • Évaluer l'utilité des biomarqueurs pour la surveillance • Développer des essais pour l'application clinique des biomarqueurs. • Qualifier la sécurité des biomarqueurs en collaboration avec la FDA et l'EMA • Montrer que les biomarqueurs peuvent également être utilisés dans le diagnostic des maladies et dans la pratique clinique. 	

2.3.2. eTOX

Le projet IMI eTOX⁵⁸ développe une approche stratégique différente avec de nouveaux outils *in silico*⁵⁹ afin de mieux prédire les profils toxicologiques des molécules en stade précoce de la recherche. eTOX utilise les données du public et du privé. Le projet collecte des informations dans les rapports sur la toxicité chronique de médicament des 13 compagnies qui participent au projet. Les données sont évaluées et triées dans l'objectif de sélectionner seulement celles qui sont nécessaires à la construction d'un modèle prédictif. Le résultat est une base de données internet regroupant les articles pertinents en toxicologie, les bases de données publiques avec un vocabulaire standardisé et des outils de modeling. Elle est disponible sur le site <http://www.etoxproject.eu> et est mise à jour de façon mensuelle. [49]

eTOX fournit des modèles de prédiction toxicologique pour les composés en phase de recherche très précoce. L'un d'eux est une simulation produisant une meilleure évaluation de la cardiotoxicité. Le modèle a été testé pour la prédiction d'effets cardiovasculaires de plusieurs composés y compris quelques exemples

⁵⁷ Critical path institute (CPI) : fondée en 2005, la CPI est une organisation à but non lucratif, indépendante, qui a pour objectif d'amener les scientifiques académiques, de la FDA et industriel à travailler ensemble pour améliorer l'innovation des nouvelles molécules, les tests de diagnostics pour le patient (www.c-path.org)

⁵⁸ Integrating bioinformatics and chemoinformatics approaches for the development of expert systems allowing the *in silico* prediction of toxicities

⁵⁹ approche informatique

dans les canaux potassium hERG⁶⁰ qui joue un rôle important dans la régulation du rythme cardiaque, en modulant la sortie le potassium de la cellule. Le modèle a été alimenté par des données et pour chacune de ces données a produit des résultats corrects.

« These results can be considered a proof of concept, suggesting that multiscale prediction systems can be suitable for being used for preliminary screening in lead discovery, before the compound is physically available, or in early preclinical development when they can be fed with experimentally obtained data » [50].

Un autre modèle développé par le projet s'est montré prédictif dans la nausée et le vomissement, des effets indésirables très fréquents pour beaucoup de médicaments. [51]

Les compagnies pharmaceutiques étendent leurs efforts pour intégrer les données actuelles disponibles dans des architectures internes.

2.4. Méga données⁶¹ dans la santé

IMI supporte aussi de nombreux projets de méga données pour améliorer l'accès aux outils de connaissances mais aussi pour faciliter la création de plateforme de stockage, d'intégration et de « mining »⁶² de données (ex :eTRIKS, openPHACTS). Ces plateformes jouent déjà un rôle dans la façon dont on accède aux données que ce soit pour l'éducation, la recherche, la sécurité, la pharmacologie ou la pharmacovigilance.

⁶⁰ Ether-a-go-go-related gene : Kv11.1K

⁶¹ Big - data

⁶² *Mining* = anglicisme utiliser pour décrire l'action de recherche de données.

Conclusion générale

La Recherche et Développement (R&D) dans les sciences de la vie est en pleine mutation. Rechercher et Développer un médicament pour l'amener aux patients relève d'un processus long, en moyenne 15 années, avec un fort taux d'attrition. De plus, les différentes affaires sanitaires ont induit des exigences réglementaires grandissantes afin de garantir la sécurité des patients. Ces deux effets cumulés ont fait monter les coûts de R&D de façon exponentielle et provoquer une innovation déclinante. Le modèle qui a profité aux industriels dans les années 1990 ne correspond plus au contexte actuel. En effet, une nouvelle approche a été élaborée afin de générer de l'innovation pour le bénéfice du patient tout en mutualisant les efforts et les risques du public et du privé.

Une nouvelle approche de l'innovation en santé a été lancée en 2008, avec la mise en place d'une initiative technologique conjointe dédiée entièrement à la santé : « Innovative Medicines Initiative » (IMI) avec un budget total de 2 milliards d'euros. Cette initiative, sous la forme d'une entreprise conjointe temporaire permet de fédérer deux mondes aux intérêts complémentaires : le public et le privé avec une mise à disposition de ressources de la part du privé et des scientifiques dédiés du public à un projet de recherche et d'innovation. IMI est un partenariat entre la Commission Européenne (CE) et la Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques (EFPIA) mettant chacun la moitié du budget.

Ce PPP représente une manière très attractive de fédérer des ressources majoritairement européennes autour d'une problématique « non compétitive ou pré-compétitive » des industriels afin de favoriser l'innovation en santé. Les entités impliquées regroupent des académiques, des industriels EFPIA et non EFPIA, des PME, des organisations de patients. Cette initiative a permis de trouver une solution efficace au manque d'innovation pour le bénéfice des patients.

IMI a été structuré autour d'un agenda stratégique rédigé par la CE et les EFPIA. Au moment du lancement d'IMI, 4 axes de recherche ont été définis : (1) Sécurité (2) Efficacité (3) Gestion des connaissances (4) Formation et éducation.

A l'origine du « time-to-market » très long et du fort taux d'attrition, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des molécules étaient des aspects majeurs. De plus, toutes les connaissances générées par les différents acteurs n'étaient pas mutualisées aboutissant à une dispersion des efforts et des résultats et concourant à une innovation amoindrie. Cela a induit la nécessité de développer des systèmes pour gérer les connaissances. La problématique de formation et d'éducation était également un autre axe très important de ce partenariat.

IMI se matérialise en général par un modèle de financement unique 1:1. Les académiques (PME, autorité réglementaire et associations) sont financés par la Commission Européenne, et pour 1€ investit par la CE, les EFPIA fournissent 1€ équivalent en ressources opérationnelles.

Sur un rapport intermédiaire de 2013 [38], réalisé par des experts externes, IMI s'est montré très prometteur :

- « IMI's progress in the short period of its existence has been remarkable »
- « IMI as already contributed in engaging a whole variety of stakeholders, and the resonance for those who are involved in projects is positive »
- « IMI appears to attract a lot of interest in the European research community ... »

IMI est toujours en cours et les projets continuent jusqu'en 2017. Mais les projets se sont montrés déjà particulièrement innovants comme l'ont souligné les experts chargés de l'évaluation, par exemple : avec l'établissement d'outils robustes pour la prédiction de la sécurité ; une amélioration des essais cliniques dans la douleur (EUROPAIN) ou la validation de biomarqueurs dans le diabète (SUMMIT), et d'une manière plus générale avec l'EMA, le développement de nouveaux outils pour évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments et une meilleure utilisation des données accessibles en Europe voire aux US.

Ces nouveaux éléments ont ouvert la voie à de nouvelles pratiques réglementaires alignées avec la science et le développement technologique, tout en favorisant l'innovation. Les autorités réglementaires comme l'EMA commencent déjà à intégrer les résultats d'IMI.

Suite au succès d'IMI, la version 2 a été lancée en juillet 2014, offrant une nouvelle approche stratégique pour les EFPIA avec la définition de groupes de gouvernance stratégiques (SGG). En parallèle, le budget s'est vu aussi augmenté pour avoisiner 3 milliards d'euros. Le champ d'action a été étendu pour aller au plus près du patient. IMI2 s'ouvre aussi la collaboration d'autres entreprises comme Google, IBM ou des entreprises des sciences du vivant, de l'imagerie ou du diagnostic. La vision internationale d'IMI2 s'est aussi étendue, augmentant les financements non UE de 10% à 30% et consolidant la vision internationale de la recherche nécessaire dans le contexte actuel.

Il est difficile à l'heure actuelle de dresser une analyse sur les forces, les faiblesses d'IMI, les freins et les menaces d'une telle initiative, étant donné que la majorité des projets sont encore en phase d'exécution. Cependant, l'ensemble des partenaires de cette initiative, académiques, industriels et institutions gouvernementales ayant été impliqués dans IMI estiment voir déjà des impacts majeurs sur l'innovation en santé.

On peut se poser la question sur l'avenir de ce PPP :

- 1- Académiques, industriels et les intervenants ont appris à travailler ensemble, à fédérer leurs efforts autour d'un programme de recherche
- 2- Plus vraisemblablement, il semblerait qu'IMI 3 soit en gestation. Ce type de partenariats aura toujours besoin d'une entité neutre pour « gérer » les projets et les conflits et mettre le patient au cœur des innovations.
- 3- Ce modèle est unique dans le monde, de par son type de financement. D'autres pays comme le Japon et les USA sont très intéressés par la mise en place d'une telle initiative. Le plus probable reste une ouverture de l'Europe sur ces régions en termes de financement et de partage de connaissances.
- 4- Un « WIMI » ou Worldwide Innovative Medicines Initiative. A l'instar de la Station Spatiale Internationale, le regroupement mondiale des laboratoires sur des thématiques qui touche ou touchera toute la planète.

Bibliographie

- [1] E. J. Sullivan, *Clinical Trial Endpoints*, FDA.
- [2] Sanofi, *Présentation Interne*, Paris, 2014.
- [3] R. Angelmar, Écrivain, *Evolution du processus d'innovation dans le secteur pharmaceutique*. [Performance]. INSEAD, Fontainebleau, 2006.
- [4] S. M. Paul, «How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge,» *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, pp. 203-214, 2010.
- [5] Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, «2013 Biopharmaceutical Research Industry Profile,» Washington, DC, 2013.
- [6] A. Kahn, «Elias Zerhouni, le M Recherche de Sanofi,» *Le Monde*, 29 Octobre 2012.
- [7] CBO, *Research and development in the Pharmaceutical Industry*, 2006.
- [8] W. Lenz, «<http://www.thalidomide.ca>,» L'Association canadienne des victimes de la thalidomide, 1992. [En ligne]. Available: <http://www.thalidomide.ca/histoire-de-la-thalidomide/>.
- [9] K. A. Getz, «Variability in Protocol Design Complexity by Phase and Therapeutic Area,» *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, vol. 45, 2011.
- [10] EFPIA, «The Pharmaceutical Industry in Figures,» 2014.
- [11] European Commission - Joint Research Centre, «EU R&D Scoreboard,» 2013.
- [12] Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, «2014 Pharma Profile,» 2014.
- [13] Insee, «<http://www.insee.fr/>,» 14 Janvier 2014. [En ligne]. Available: <http://www.insee.fr/fr/themes/series-longues.asp?indicateur=inflation>. [Accès le Aout 2014].

-
- [14] J. P. Swann, «Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present,» FDA, [En ligne]. Available: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SummaryofNDAApprovalsReceipts1938tothepresent/default.htm>. [Accès le Septembre 2014].
- [15] INPI, «Qu'est-ce qu'un brevet ?,» INPI, [En ligne]. Available: <http://www.inpi.fr/fr/brevets/qu-est-ce-qu-un-brevet.html>. [Accès le 09 2014].
- [16] J. Vernon, «Drug Development Costs When Financial,» *Health Economics*, p. 1002–1005, 2009.
- [17] A. Sheppard, «Generic Medicines: Essential contributors,» 2010. [En ligne]. Available: http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Market_Measurement_TL/Generic_Medicines_GA.pdf.
- [18] Datamonitor, «Sanofi/BMS: relegating Ticlid to the confines of history,» 15 11 2000. [En ligne]. Available: http://www.datamonitor.com/store/News/sanofibms_relegating_ticlid_to_the_confines_of_history?productid=87504643-4294-4B2C-B3EE-7BD7B2A75C65. [Accès le Septembre 2014].
- [19] M. J. Queen, «Cardiovascular Drugs : Ticlopidine and Clopidogrel,» 1999. [En ligne]. Available: <http://circ.ahajournals.org/content/100/15/1667.full>. [Accès le 08 2014].
- [20] HAS, *Commission de la Transparence; Plavix; Avis du 6 Juin 2007*, 2007.
- [21] F. Gliszczynski, «Lipitor : Comment Pfizer protège son médicament vedette des génériques,» *la tribune*, 05 03 2012. [En ligne]. Available: <http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20120503trib000696810/lipitor-comment-pfizer-protege-son-medicament-vedette-des-generiques.html>. [Accès le Septembre 2014].
- [22] IMS Health, «IMS Health,» 2013. [En ligne]. Available: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>.
- [23] ANSM, «Les médicaments biosimilaires : Etat des lieux,» 2013.
- [24] «Maladies Rares Info Service,» [En ligne]. Available: <http://www.maladiesraresinfo.org/maladies-rares/définition-maladie-rare->
-

maladie-orpheline.html. [Accès le 2014].

- [25] Pharmaceutical Research and Manufactures of America, «The Biopharmaceutical Pipeline,» 2013.
- [26] R. Chung, «Drug Developers Are Aggressively Changing the Way They Do R&D,» 2011. [En ligne]. Available: http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_outlook_2011.
- [27] X. Bezancon, *Les contrats de partenariat, est-ce vraiment nouveau?*, La Revue du Trésor préc..
- [28] F. Lichère, *Pratique des partenariats public-privé - Choisir, évaluer, monter et suivre son PPP*, Litec, 2009.
- [29] Larousse, Grand Larousse illustré 2014, 2013.
- [30] C. Européene, Livre vert sur les partenariats public-privé et le droit communautaire des marchés publics Et des concessions.
- [31] European Commission, «<http://ec.europa.e>,» 2012. [En ligne]. Available: <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/area/health>.
- [32] EU/EFPIA, IMI - Strategic Research Agenda, 2008.
- [33] IBM, «Un vaste champ d'applications dans la vie de tous les jours,» 2014. [En ligne]. Available: Un vaste champ d'applications dans la vie de tous les jours. [Accès le Aout 2014].
- [34] D. Clark, «IBM Sees Broader Role for Watson in Aiding Research,» Wall street Journal, Aout 2014. [En ligne]. Available: <http://blogs.wsj.com/digits/2014/08/27/ibm-sees-broader-role-for-watson-in-aiding-research/>. [Accès le Aout 2014].
- [35] G. Australien, «Innovation,» [En ligne]. Available: <http://www.business.gov.au/business-topics/business-planning/innovation/Pages/default.aspx>. [Accès le 03 09 2014].
- [36] M. Goldman, Écrivain, *Towards IMI 2*. [Performance]. 2014.
- [37] M. Goldman, «The Innovative Medicines Initiative: Overview and achievements,» 2014.

-
- [38] J. Hunter, «Second Interim Review - IMIJU,» 2013.
- [39] IMI, «IMI highlights May 2014 :support for SMEs,» 2014.
- [40] European Commission, “First Interim Evaluation of the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking,” 2011.
- [41] European Commission, «Communication from the Commission to the European Parliament and the Council : Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance,» Bruxelles, 2011.
- [42] Institut Nationale du Cancer, «Personalized Medicine: A nationwide initiative for an equal acces to cancer treatment in France,» 2011.
- [43] Institut National du Cancer, «Situation de la Chimiothérapie des cancers en 2009,» 2009.
- [44] P. Zimmet, «Global and societal implications of the diabetes epidemic,» *Nature*, 2001.
- [45] World Health Organisation, «Aide-mémoire N°138,» WHO Media centre , [En ligne]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/>. [Accès le 09 2014].
- [46] W. W. Williams, «Association Testing of Previously Reported Variants in a Large Case-Control Meta-analysis of Diabetic Nephropathy,» 5 Avril 2012. [En ligne]. Available: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/61/8/2187.long>. [Accès le Septembre 2014].
- [47] P. Ravassard, «A genetically engineered human pancreatic β cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion,» *J Clin Invest.* Sep 1, 2011; 121(9): 3589–3597., vol. 9, n° 1121, p. 3589–3597, 2011.
- [48] M. Merz, «The European IMI SAFE-T Consortium: Progress and Challenges,» Hyattsville,, 2014.
- [49] M. Cases, «The eTOX Library of Public Resources for in Silico Toxicity Prediction,» *Molecular informatics*, vol. 32, pp. 24-35, 2013.
- [50] C. Obiol-Pardo, «A Multiscale Simulation System for the Prediction of Drug-Induced Cardiotoxicity,» *Journal of chemical information and modeling*, vol.
-

51, n°12, pp. 483-492, 2011.

- [51] J. Parkinson, «Application of Data Mining and Visualization Techniques for the Prediction of Drug-Induced Nausea in Man,» *Toxicological Science*, 2011.
- [52] European Medicine Agency, «<http://www.ema.europa.eu/>,» 2014. [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42.
- [53] ConsumerAffairs , «<http://www.consumeraffairs.com/>,» 11 04 2004. [En ligne]. Available: http://www.consumeraffairs.com/news04/vioxx_estimates.html.
- [54] T. Roure, *L'affaire Mediator : retour sur 18 mois de scandale*, L. Monde, Éd., 2012.
- [55] Leem, «Comment se décide une autorisation de mise sur le marché ?,» [En ligne]. Available: <http://www.leem.org/article/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-marche-0>. [Accès le Septembre 2014].
- [56] EFPIA;EBE;IMI, «Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2,» 2014. [En ligne]. Available: http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/IMI2_SRA_March2014.pdf.
- [57] IMI, *IMI Intellectual Property Policy*, 2007.
- [58] HAS, *Commission de la Transparence; IRESSA 250 mg, comprimé pelliculé; Avis*, 2009.
- [59] Inserm, *Reproduction et environnement*, vol. Chapitre 20, 2011.
- [60] LegiFrance, «Legifrance,» [En ligne]. Available: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029388087&dateTexte=&categorieLien=id>. [Accès le Septembre 2014].
- [61] HAS, *COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 6 Juin 2007 PLavix*, 2007.
- [62] I. N. d. Cancer, «Personalized Medicine: A nationwide initiative for an equal

acces to cancer treatment in France,» 2011.

- [63] Organisation Mondiale du Commerce, «Les brevets pharmaceutiques et l'Accord sur les ADPIC,» 09 2006. [En ligne]. Available: http://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/pharma_ato186_f.htm. [Accès le 08 2014].
- [64] E. Commission, Écrivain, *FP7 Tomorrow's answers start today*. [Performance]. European Commission, 2007.

Table des figures

Figure 1 – Phases principales de l'innovation et ses contributeurs [3].....	8
Figure 2 - Taux d'attrition de l'industrie pharmaceutiques [7]	9
Figure 3 – Investissement en R&D tous secteurs confondus [11] (Annexe 1 pour tous les secteurs repertoriés)	14
Figure 4 - L'évolution du coût de mise à disposition d'un nouveau médicament pour le patient comparé à l'évolution mondiale de l'inflation	15
Figure 5 – Nombre de Nouvelle Entité Moléculaire déposé à la FDA entre 1990 et 2011	16
Figure 6 – Couverture du Brevet Pharmaceutique sans extension (Orange représente le retour sur investissement).....	18
Figure 7 - Cout moyen pour le développement d'un médicament (en million de \$).....	22
Figure 8 - Matrice SWOT (Force, Faiblesses, Opportunités, Menaces) des activités pharma en termes d'innovation	23
Figure 9 - Evolution des budgets des programmes cadres (FP) pour la recherche de l'UE	25
Figure 10 – Investissement en R&D des 2000 plus grosses sociétés mondiales, en % du total d'€ investi.	26
Figure 11 - Graphique adapté des données de l'OMS (2010) sur le pourcentage de DALY pour les 20 maladies à forte morbidité	27
Figure 12 –Contribution IMI Europe et EFPIA	30
Figure 13 – 4 Piliers de l'agenda de recherche stratégique d'IMI (2008)	30
Figure 14 - De la préparation à l'exécution d'un projet	39
Figure 15 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 1 - Appel à Projet.....	40
Figure 16 - Expression d'intérêt de la part des applicants	41
Figure 17 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 3 : Full Project Proposal	42
Figure 18 – Modèle de Gouvernance d'un projet IMI	44
Figure 19 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 4 : Phase de négociation dans le cycle du projet	49
Figure 20 - Synthèse des différentes étapes d'un projet IMI, étape 5PA et GA dans le cycle de lancement du projet	50
Figure 21 - Full Project Proposal.....	51
Figure 22 – Exemple d'outils d'avancement utilisés	52
Figure 23 - Moyenne des citations d'article dans 11 thématiques [37]	56
Figure 24 - Qui est intéressé pas quelle expertise ?	59
Figure 25 – Collaboration sur les publications avant (gauche) et après (droite) IMI (image Thomson Reuters (Custom Analytics & Engineered Solutions), 2013).....	59
Figure 26 – Boîte de plavix®.....	89

Table des tableaux

<i>Tableau 1 - Evolution des éléments à fournir pour les protocoles des essais cliniques [9]</i>	13
<i>Tableau 2 - Détails des couts R&D des sociétés membres de PhRMA en 2012 (Dollars converti en euros au taux du 05/08/2014) [12]</i>	14
<i>Tableau 3 – Répartition du budget IMI2</i>	36
<i>Tableau 4 - Les nouvelles règles de financement se traduisent par une modèle plus attrayant : Exemple</i>	36
<i>Tableau 5 – Rôle des partenaires dans le consortium</i>	43
<i>Tableau 6 – Fiche projet SUMMIT</i>	63
<i>Tableau 7 – Fiche projet SAFE-T</i>	68

Abréviations

AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CA	Chiffre d'affaire
DALY	Disability Adjusted Life Years
DG	Directeur Général
EFPIA	Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques
EMA	Agence Européenne du Médicament
EOI	Expression of Interest
FDA	Food and Drug Administration
FP	Framework Program (Programme Cadre)
FPP	Full Project Proposal
GA	Grant Agreement
H2020	Horizon 2020
IMI	Innovative Medicines Initiative
IMI JU	IMI Joint Undertaking
JTI	Joint Technology Initiative
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Project Agreement
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PI	Propriété intellectuelle
PME	Petite Moyenne Entreprise
PPP	Partenariat(s) Public-Privé(s)
R&D	Recherche et Développement
SGG	Groupe de Gouvernance Stratégique
SRA	Agenda de Recherche Stratégique
UE	Union Européenne
USA	Etats Unis d'Amérique

Serment de Galien

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

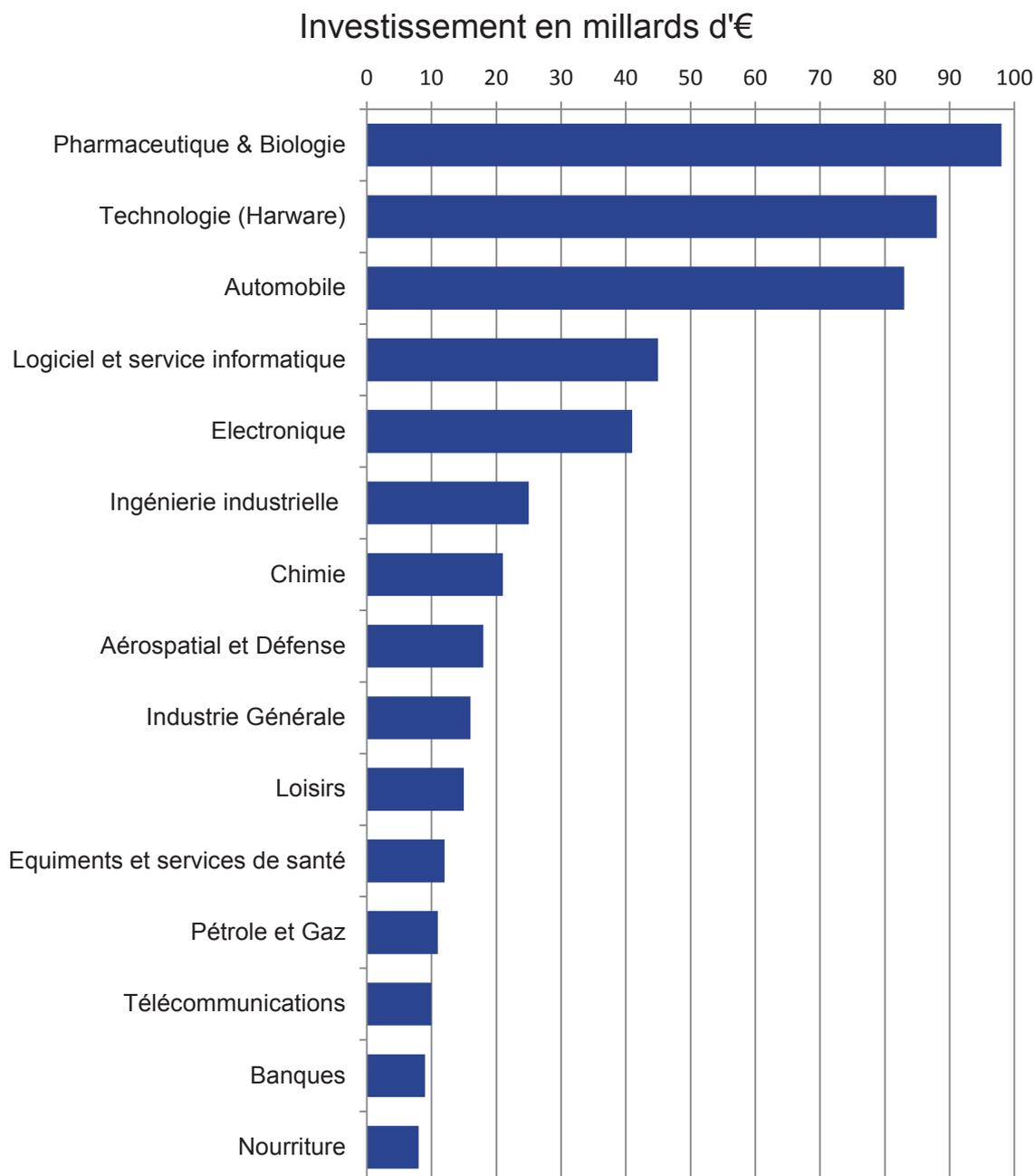
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.



Annexes

Annexe 1 : investissement européen en R&D tous secteurs confondus



Annexe 1 - investissement européen en R&D tous secteurs confondus

Annexe 2 : Ticlopidine et Clopidogrel : formules chimiques

Ticlopidine

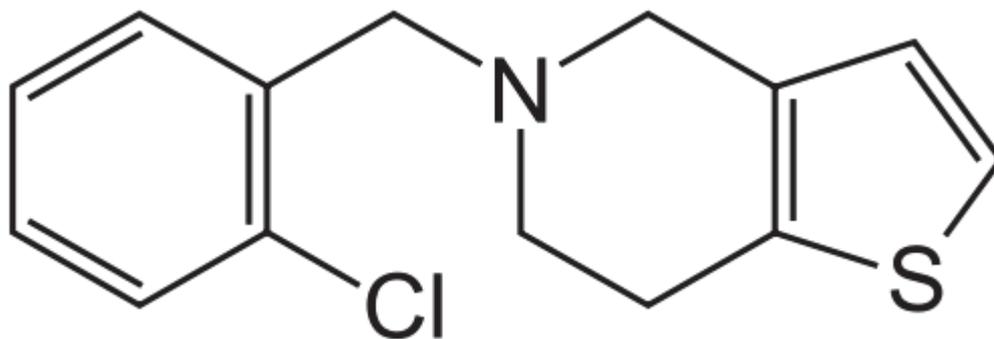


Image Wikipedia

Clopidogrel

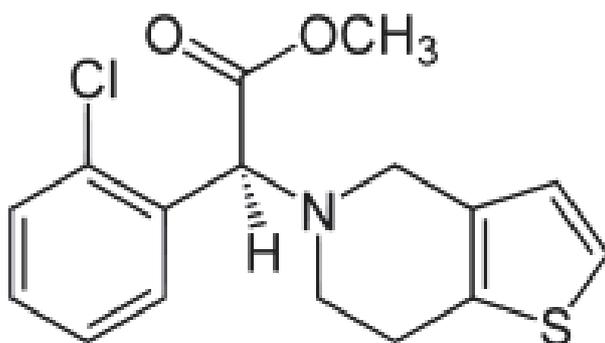


Image Wikipedia

Annexe 2 - Ticlopidine et Clopidogrel : formules chimiques

Annexe 3 : Plavix®

Indication initiale extrait de la COMMISSION DE LA TRANSPARENCE du 6 Juin 2007

« 1.2. Indications :

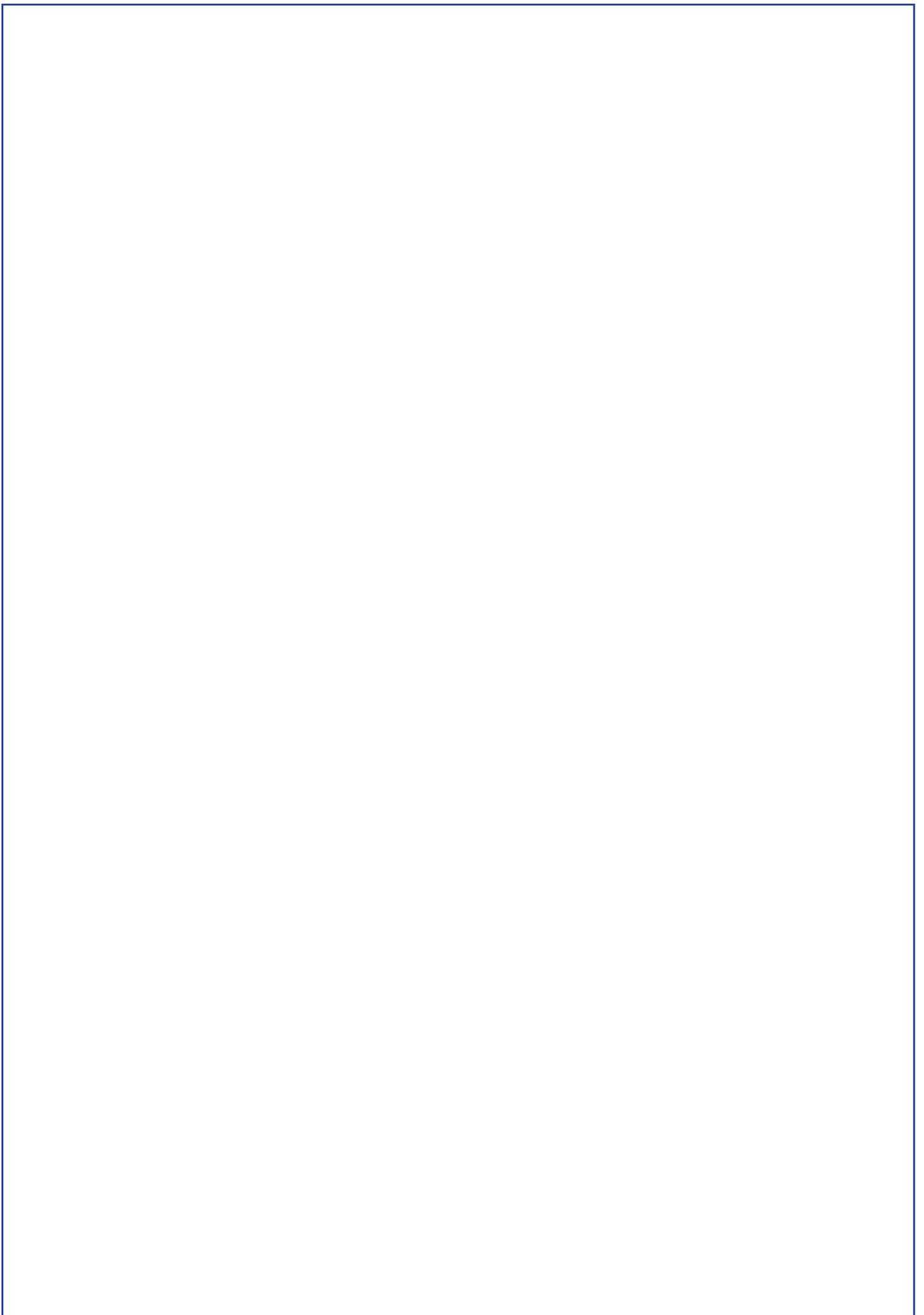
Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose :

- **Chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.**
- **Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :**
 - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). »



Figure 26 – Boîte de plavix®

Annexe 3 – Plavix® indications et boîte



Résumé

Suite au constat de la Recherche et Développement en santé, il est nécessaire d'emprunter de nouveaux chemins pour apporter de l'innovation aux patients. Une de ces solutions est amenée par les Partenariat Public Privé (PPP). Dans le domaine de sciences du vivant l'Innovative Medicines Initiative (IMI) est le plus large PPP visant à accélérer le développement de médicaments plus sûrs et plus efficaces pour le patient. IMI soutient la collaboration de projet de recherche et construit un réseau d'industriels et d'experts académiques pour favoriser l'innovation en Europe. IMI est une entreprise conjointe temporaire entre l'Union européenne (UE) et la Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques (EFPIA).

Cette thèse établit la situation de la R&D, développe la mise en place et l'exécution d'un partenariat IMI, pour finir sur les impacts de ce PPP dans la recherche et l'innovation. Cela nous amène à répondre à la question sur les enjeux des PPP européens IMI/IMI2 dans la recherche et l'innovation du domaine de la santé.

Mots Clefs

Innovative Medicines Initiative

IMI / IMI2

Partenariat Public Privé

PPP

Recherche et Développement

Innovation Pharmaceutique

Europe

Santé