

Licensing in et out

La chasse aux molécules est ouverte

Les pipelines de la pharma sont insuffisants pour l'avenir. La recherche de molécules ciblées pour des traitements personnalisés est devenue la priorité absolue. Les chasseurs de molécules et de partenaires sont devenus des piliers stratégiques.

Merck : une recherche bien organisée de partenaires



MANFRED HORST (MSD) : « CHAQUE COLLABORATEUR EST UN AGENT DE RECHERCHE »

À l'instar de l'industrie pharmaceutique dans son ensemble, le modèle de recherche de Merck&Co a évolué. Le pipeline issu de la recherche interne, même s'il reste très dynamique, n'est aujourd'hui plus le seul à assurer la croissance du groupe. Ainsi, dans les cinq prochaines années, près de 25 % du pipeline des laboratoires de recherche de Merck&Co auront été générés à partir de partenariats extérieurs, que ce soient des institutions académiques ou des biotechnologies. Neuf aires thérapeutiques de recherche ont été identifiées comme prioritaires par Merck&Co et 70 % des efforts de R&D du laboratoire y sont consacrés. La philosophie de base est très claire, ces médicaments doivent constituer une innovation réelle (first-in-class) ou une amélioration majeure (best-in-class) et répondre à des besoins médicaux non satisfaits. La sélection des partenaires potentiels ou des acquisitions – start up, laboratoires, institutions académiques, etc. – est coordonnée à travers le monde par 16 experts responsables du licensing et de la recherche externe, répartis sur tous les continents, précise Manfred Horst, responsable du licensing pour plusieurs pays en Europe, dont la France. Les projets qui intéressent le plus le laboratoire doivent avoir soit démontré la preuve de leur concept, soit être des molécules ciblant un mécanisme d'action défini ou une hypothèse thérapeutique d'action à tester, soit des technologies brevetées procurant un avantage compétitif majeur. Merck&Co reste néanmoins ouvert à des opportunités dans tout domaine thérapeutique, dès lors qu'elles ont atteint un stade de développement clinique avancé. Aujourd'hui, les projets

nécessitent souvent l'association de plusieurs partenaires ayant des compétences complémentaires dans différents domaines (biomarqueurs, imagerie, génotypage, ingénierie moléculaire, etc.). Dans le document « Therapeutic areas and research technologies », destiné aux partenaires éventuels, Merck&Co définit d'une part précisément ce qui l'intéresse, et d'autre part indique très clairement ce qui ne l'intéresse pas¹.

Les opportunités examinées à la loupe tous les mois

Pour atteindre ces objectifs, Jean-Marie Goehrs, directeur médical chez Merck Sharp&Dohme-Chibret France, décrit la culture de la recherche Merck où « chaque collaborateur se considère comme un agent de recherche ouvert en permanence à toutes les opportunités possibles, outre ses propres projets ». La recherche d'innovations est très structurée, explique Manfred Horst. « Tous les mois, les chercheurs impliqués dans les projets se réunissent au siège de Merck&Co pour mutualiser les résultats des opportunités externes rencontrées. Afin de retenir ou rejeter ces opportunités, ils analysent les aspects à éclaircir, à compléter et évaluent les moyens nécessaires pour prendre une décision. » Ainsi, lors du développement précoce d'un médicament, si une autre molécule ayant des qualités supérieures à celle en développement apparaît, la décision de stopper le développement en question peut être prise rapidement. ■

(1) www.merck.com/licensing

Roche : les biomarqueurs, pivot du développement

La stratégie de recherche pour de nouvelles thérapies ciblées et personnalisées en oncologie repose sur la recherche interne de Roche, sur le partenariat avec sa filiale Genentech et sur l'acquisition externe. En oncologie, explique Mondher Mahjoubi, directeur international des affaires médicales oncologie du laboratoire suisse, les futures molécules seront de plus en plus personnalisées. Il s'agit d'un changement de paradigme de la prise en charge thérapeutique puisque le traitement s'adaptera au cancer de chacun. Les molécules existant dans le portefeuille seront améliorées, elles cibleront des sous-types de malades et leur efficacité sera renforcée, par exemple en déclenchant une réaction immunitaire forte et spécifique par glycosylation. Des molécules ayant



MONDHER MAHJOUBI (ROCHE) :
« LES BIOMARQUEURS SONT LES CLÉS DE VOÛTE DE L'ONCOLOGIE DU FUTUR »

un mécanisme d'action entièrement nouveau cibleront les étapes de la signalisation cellulaire découvertes récemment. La recherche s'oriente également vers l'association de plusieurs thérapies ciblées. Pour Roche, la personnalisation des traitements en oncologie nécessite de définir des biomarqueurs, clés de voûte de l'oncologie du futur, pour chacun des produits en cours de développement, précise Mondher Mahjoubi. Cette recherche molécules/biomarqueurs a été intégrée depuis longtemps, très en amont, dans le développement des médicaments anticancéreux. Les biomarqueurs sont en effet essentiels pour disposer d'informations précoces sur l'efficacité d'une nouvelle molécule en R&D, vérifier son impact sur les cibles thé-

rapeutiques et affiner les mécanismes d'action. Ces biomarqueurs, qui doivent être d'accès simples, sont utiles à tous les stades de la prise en charge. Ils permettent en effet de détecter les patients prédisposés à développer la maladie, en faire le diagnostic précoce, prédire son évolution et la réponse au traitement à la fois sur le plan de l'efficacité et de la tolérance, et contrôler les phénomènes d'échappement ou de résistance. Ils sont un enjeu stratégique qui permet d'augmenter la faible productivité de la recherche en oncologie et d'orienter les investissements. Il est ainsi possible d'optimiser les essais thérapeutiques, par la présélection biologique d'un type particulier de patients et d'identifier précisément ceux qui auront une meilleure réponse thérapeutique. Enfin, les orientations stratégiques de la R&D reposent chez Roche, domaine par domaine, sur une équipe pluridisciplinaire constituée (Disease Biology Leadership Team) qui donne ses orientations au business développeur. ■

Ipsen : quatre domaines thérapeutiques très ciblés

« La démarche R&D d'Ipsen diffère de celle des très grands groupes pharmaceutiques, en ce qu'elle repose sur la convergence de plates-formes technologiques : la pharmacogénomique et la génétique, l'ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes ainsi que les systèmes galéniques de pointe », explique Stéphane Thioloix, vice-président exécutif corporate development d'Ipsen. La R&D d'Ipsen (20 % du CA) est concentrée sur quatre domaines thérapeutiques : la cancérologie, l'endocrinologie, la neurologie et l'hématologie. Cette recherche est axée sur la définition de cibles thérapeutiques de type hormonal qui suit une logique d'action sélective sur une diversité de récepteurs, pour le traitement de maladies hormono-dépendantes comme l'acromégalie, des tumeurs neuroendocrines ou de pathologies neurologiques. « La santé reposant sur l'équilibre de différents systèmes, celui-ci ne peut être maintenu ou restauré qu'en agissant sur plusieurs éléments et non sur un seul », précise



STÉPHANE THIOLOIX (IPSEN) :
« NOTRE DÉMARCHE REPOSE SUR LA CONVERGENCE DE PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES »

encore Stéphane Thioloix. Au plan de la formulation, le savoir-faire en ingénierie moléculaire des stéroïdes, des peptides et des protéines permet aux futurs produits d'être plus efficaces en combinant deux molécules plutôt qu'en les superposant (chimère moléculaire). Enfin, au plan de l'administration et de la formulation des produits, Ipsen a mis au point une galénique de pointe extrêmement particulière : « Il s'agit de la première formulation injectable semi-solide sans excipient, le principe actif contrôlant lui-même sa libération prolongée. » Du fait du ciblage très précis de la recherche dans quatre domaines thérapeutiques, Ipsen doit être très ouvert à des politiques de partenariats très divers. La pertinence de la recherche Ipsen permet en effet de trouver des partenaires très divers (Salk institute, CEA, Erasmus Research Institute for Neuroendocrinology, INSERM, biotech, firmes pharmaceutiques...) dans une démarche collaborative. Celle-ci consiste soit à exporter les résultats, soit à développer des idées ou utiliser des technologies provenant de l'extérieur. ■

Emmanuel Cuzin