

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 9 juillet 2025
Par Mme Mélyssa Hirep**



Stratégies de mitigation du phénomène de patent cliff (chute des brevets) dans l'industrie pharmaceutique : perspectives scientifiques, réglementaires et financières

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Sergheraert Eric,**
Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : **Monsieur le Professeur Thomas Morgenroth**
Professeur des Universités, Université de Lille

Assesseur(s) : **Madame Sofia Arnal**
Associate en fonds d'investissement, Paris
Madame Louise Keddar
Candidate en thèse de droit, Paris

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/12

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA



Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/12

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/12



Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/12

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/12



Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/12

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/12

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/12



Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/12

M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86
----	---------	-------	----------------------------------	----

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 12/12

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 13/12


Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 14/12

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Stratégies de mitigation du phénomène de patent cliff (chute des brevets) dans l'industrie pharmaceutique : perspectives scientifiques, réglementaires et financières

Liste des figures	4
Liste des abréviations utilisées	6
Introduction	7
Partie 1 : L'industrie pharmaceutique	9
A/ Le médicament	9
1- Evolution de l'industrie pharmaceutique	9
2- Le cycle de vie du médicament	10
(i) Phase de développement	10
(ii) Phase de commercialisation	12
3- Un développement long, coûteux et risqué	13
(i) Un processus long	13
(ii) Un processus coûteux	14
(iii) Un processus risqué	17
4- Les génériques et biosimilaires	24
(i) Les génériques	24
(ii) Les biosimilaires	25
B/ Le médicament, un produit fortement régulé	26
1- Processus d'approbation	26
(i) Le processus d'approbation d'un médicament	26
(ii) Le processus d'approbation d'un générique	27
(iii) Le processus d'approbation d'un biosimilaire	28
2- Brevet et période d'exclusivité	28
(i) Définition et conditions de brevetabilité	29
(ii) Période d'exclusivité	29
C/ Modèle économique	31
1- Une répartition du CA disproportionnée	32
2- Dépendance aux blockbusters	34
(i) Les blockbusters en 2023	34
(ii) Le top 10 des blockbusters en 2023	36
Partie 2 : Le "patent cliff"	38
A/ Comprendre le phénomène du patent cliff	38
1- Définition du patent cliff	38
(i) Des processus d'application distincts	38

(ii) Des coûts de développement différents	39
(iii) Un phénomène cyclique	39
2 - Impact du patent cliff	40
(i) Des prévisions compliquées	40
(ii) Un impact substantiel sur les prix et donc le CA	42
(iii) Un cercle vicieux	43
3- Le précédent patent cliff de 2010	43
(i) Impact du patent cliff	43
(ii) Exemple notoire, le lipitor	45
B/ Patent cliff 2023-2028	47
1- Un phénomène ni isolé ni mineur	47
2- Un patent cliff distinct	49
(i) Diversification des pertes d'exclusivité dans toutes les aires thérapeutiques	49
(ii) Augmentation des approbations de médicaments	49
(iii) Montée des biotechs dans l'innovation	50
(iv) Simplification des portefeuilles des grandes pharmas	50
(v) Renforcement des régulations sur les prix	50
(vi) Incitation à l'utilisation des génériques	51
(vii) Prévalence des biosimilaires	51
3- Définition du scope d'étude	52
Partie 3 : Stratégies de mitigation : Etude de cas Humira	53
A/ Introduction	54
B/ Humira	55
1- Présentation générale	55
(i) Contexte scientifique : La genèse d'un médicament innovant	55
(ii) Contexte économique	56
2- Impact du patent cliff d'Humira pour Abbvie	57
(i) Caractéristiques du brevet et expiration	57
(ii) Spécificités du médicament biologique	57
(iii) Chiffres clés et impact financier immédiat	59
3- Humira, un exemple pertinent	60
C/ Les stratégies de mitigation du phénomène du patent cliff	62
1- Introduction	62
2- Les stratégies de diminution des coûts	62
(i) Coûts de développement	62
(ii) Coûts de commercialisation	63
(iii) Coûts liés à la force de vente	64
3- Les stratégies commerciales d'augmentation du CA avant et après l'arrivée des génériques	65
• Avant l'arrivée des génériques	65
(i) Promotion des ventes : Publicité directe aux consommateurs (Direct-to-Consumer)	

Advertising - DTC)	65
(ii) Promotion des ventes : Publicité ciblée vers le professionnel de santé	67
(iii) Politique de prix : Augmentation des prix	69
(iv) Politique de prix : Shadow pricing	70
• Après l'arrivée des génériques	72
(i) Loyauté à la marque	72
(ii) Accords avec les gestionnaires de prestations pharmaceutiques	75
(iii) Programmes de soutien aux patients	76
4- Les stratégies légales de prolongation de la période d'exclusivité en retardant l'entrée des génériques	77
(i) Patent thickets, Evergreening	77
(iii) Product hopping	83
(iv) Paragraph IV settlements / Pay-for-delay deal	85
(v) Litiges en matière de brevets	87
(vi) Statut de maladie orpheline	89
5- Des stratégies indirectes mais non négligeables	92
(i) Lancement de son propre générique	92
(ii) Partenariats avec d'autres industries pharmaceutiques	92
(iii) Pipeline d'innovation et acquisitions (M&A)	92
(iv) Licences ou stratégies de sortie	93
D/ Des différences notables entre l'Europe et les Etats-Unis	93
1- Gestion des brevets et exclusivité prolongée	93
2- Politiques de santé publique	95
3- Exigences réglementaires et différences d'interchangeabilité	96
Conclusion : Vers un équilibre entre pérennité de l'industrie pharmaceutique et accès aux soins	98
Bibliographie	102

Liste des figures

- Figure 1 : Cycle de vie du médicament
- Figure 2 : Durée de développement d'un médicament par phase en fonction de l'aire thérapeutique (années)
- Figure 3 : Coût du développement d'un médicament
- Figure 4 : Coût de développement d'un médicament par phase (%), en fonction de l'aire thérapeutique
- Figure 5 : Probabilité d'approbation à chaque phase (%)
- Figure 6 : Probabilité de succès et probabilité d'approbation d'un médicament (%)
- Figure 7 : Probabilité de succès par phase et probabilité d'approbation en fonction de l'aire thérapeutique
- Figure 8 : Probabilité de succès par phase et probabilité d'approbation en fonction du type de médicament
- Figure 9 : Probabilité de succès et probabilité d'approbation au cours des années (%)
- Figure 10 : Phases de développement d'un médicament
- Figure 11 : Top 5 des industries pharmaceutiques par CA (2023)
- Figure 12 : Analyse du CA de Merck par médicament (2023)
- Figure 13 : Analyse du CA de Pfizer, J&J, Abbvie et Roche par médicament
- Figure 14 : Industries pharmaceutiques possédant un blockbuster
- Figure 15 : Classification des blockbusters par aire thérapeutique (2023)
- Figure 16 : Analyse du top 10 blockbuster et année d'expiration de leur brevet (2023)
- Figure 17 : Modèle de prédiction post-LOE
- Figure 18 : Évolution du prix en fonction de l'année de perte d'exclusivité
- Figure 19 : Impact de la perte d'exclusivité de certains médicaments sur le CA des entreprises pharmaceutiques
- Figure 20 : CA de Pfizer (2006;\$b)
- Figure 21 : Evolution du CA de Lipitor (2003-2014;\$b)
- Figure 22 : Ventes mondiales menacées par l'expiration des brevets (2016-2030)
- Figure 23 : Projection du CA aux US à partir de la date d'expiration du brevet principal, fixée à l'année 0
- Figure 24 : Pourcentage du portefeuille confronté à la concurrence des génériques/biosimilaires par entreprise (2021-2030;%)
- Figure 25: Proportion du CA des blockbusters sujets à une perte d'exclusivité d'ici 4 ans, par aire thérapeutique (\$b)
- Figure 26 : Nombre de nouvelles entités moléculaires par période et par type d'entreprise

- Figure 27 : Top 10 des blockbusters perdant leur période d'exclusivité (2023-2028)
- Figure 28 : Réduction du prix relatif du générique par rapport au produit d'origine en fonction du nombre de génériqueurs entrant sur le marché au moment de la perte de l'exclusivité
- Figure 29 : Cycle de vie du médicament et flux financiers
- Figure 30 : Indications traitées par Humira et année d'autorisation en Europe
- Figure 31 : CA d'Abbvie et proportion du CA d'Humira (2010-2023; \$b)
- Figure 32 : Dépenses marketing directes au consommateur final, le patient
- Figure 33 : Paiements d'Abbvie aux professionnels de santé (2017-2023; \$M)
- Figure 34 : Classification des paiements aux industries de santé pour chaque médicament (2013-2022, \$M)
- Figure 35 : Comparaison du coût annuel de traitement d'Humira et Enbrel (2003-2021; \$)
- Figure 36 : Brevets et demandes déposés avant et après l'approbation par la FDA des États-Unis de 4 médicaments à petites molécules et de 6 médicaments biologiques
- Figure 37 : Nombre moyen de brevets ou de demandes déposés par an pour 4 médicaments à petites molécules et 6 produits biologiques et leur statut en juin 2022
- Figure 38 : Types de revendications et brevets délivrés pour 4 médicaments à petites molécules et 6 produits biologiques
- Figure 39 : Densité de la protection par brevets d'Humira
- Figure 40 : CA d'Humira avant et après l'expiration de ses brevets principaux

Liste des abréviations utilisées

- aBLA : Procédure d'application abrégée des biosimilaires (abbreviated Biologics License Application)
- ANDA : Procédure d'application abrégée des génériques (Abbreviated New Drug Application)
- BLA : Procédure d'application d'un médicament biologique (Biologic License Application)
- CA : Chiffre d'affaires
- FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration)
- EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
- LOA : Probabilité d'approbation (Likelihood of approval)
- LOE : Perte d'exclusivité (Loss of exclusivity)

- NDA : Procédure d'application d'un médicament (New Drug Application)
- NME : Nouvelle entité moléculaire (New molecular entity)
- POS : Probabilité de succès (Probability of success)
- R&D : Recherche et développement

Introduction

Toutes les belles histoires ont une fin. Même les médicaments ayant marqué une avancée scientifique majeure et rencontré un succès commercial retentissant finissent par sombrer dans l'oubli :

Humira (adalimumab), lancé en 2002 par AbbVie, a révolutionné le traitement des maladies auto-immunes en étant le premier anticorps monoclonal entièrement humain ciblant le TNF- α . Il a permis des avancées majeures dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. En 2022, son chiffre d'affaires (CA) atteint \$19 milliards USD aux États-Unis.

Stelara (ustekinumab), lancé en 2009 par Johnson & Johnson, est utilisé pour traiter des maladies inflammatoires telles que le psoriasis en plaques, l'arthrite psoriasique et la maladie de Crohn. En ciblant les interleukines 12 et 23, il offre une approche innovante pour moduler les réponses immunitaires. En 2022, il génère \$6 milliards USD de CA aux États-Unis.

Vyvanse (lisdexamfétamine), commercialisé en 2007 par Takeda, est un traitement clé du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Il se distingue par sa formulation à libération prolongée, permettant une gestion efficace des symptômes. En 2022, il réalise \$3 milliards USD de CA aux États-Unis.

Ces 3 médicaments ont généré à eux seuls \$28 milliards USD en 2022 et partagent tous un point commun: l'expiration de leur brevet en 2023. Avec la fin de leur période d'exclusivité, l'arrivée des biosimilaires et génériques sur le marché entraînera une érosion rapide et brutale de leur CA, mettant fin à leur monopole lucratif (1).

Ce phénomène, nommé "*patent cliff*" décrit la période au cours de laquelle un grand nombre de brevets pour les médicaments de marque expirent. L'industriel pharmaceutique perd son monopole, conduisant à un afflux de versions génériques entrant sur le marché. La conséquence : une baisse significative des ventes du médicament de marque, boudées au profit d'alternatives moins coûteuses.

Ce jalon naturel et inévitable marque un changement radical et nécessite donc un ajustement de la stratégie de commercialisation du médicament sous tous ses aspects (médical, légal, marketing, market access, etc.). Le modèle économique de l'industrie pharmaceutique rend

nécessaire la mise en place de stratégies visant à mitiger le phénomène de patent cliff : parmi 10 000 molécules étudiées, une seule est commercialisée (2). Sachant que le coût d'un programme de recherche et développement (R&D) est d'environ 1 milliard d'euros (3), il est donc primordial de maximiser la profitabilité de ces rares succès, devant compenser ces coûts ainsi que les risques élevés pris par les laboratoires.

Entre 2023 et 2028, il est estimé que plus de \$356 milliards USD sont exposés au risque d'expiration de brevet (4). Face à cette inévitable échéance, l'industrie pharmaceutique doit déployer diverses stratégies pour limiter les pertes de CA.

Cette analyse se concentrera spécifiquement sur le marché pharmaceutique américain, et ce pour plusieurs raisons :

- En 2022, l'Amérique du Nord représentait 52,3 % du CA mondial des produits pharmaceutiques, contre 22,4 % pour l'Europe.
- Selon IQVIA (MIDAS, mai 2023), 64,4 % des ventes de nouveaux médicaments lancés entre 2017 et 2022 se sont faites sur le marché américain, contre 16,4 % en Europe.
- Parmi les 10 entreprises pharmaceutiques ayant généré le plus de CA en 2023, 5 sont américaines (Johnson & Johnson, Merck, Pfizer, AbbVie, Bristol Myers Squibb) (5)
- La taille du marché américain, plus importante et plus lucrative que celui de l'Europe, encourage les laboratoires à prioriser l'approbation par la FDA plutôt que par l'EMA.
- Le marché pharmaceutique américain se distingue par des prix de médicaments 2 à 4 fois supérieurs à ceux observés dans d'autres pays comme l'Australie le Canada ou la France, en faisant ainsi le marché le plus rémunérateur pour l'innovation (6)
- Enfin, entre 2007 et 2017, la FDA a autorisé en moyenne 320 médicaments par an, contre 268 pour l'EMA (7)

Pour bien comprendre les enjeux associés au patent cliff, il est essentiel d'examiner le modèle économique unique de l'industrie pharmaceutique (partie 1), puis d'analyser la nature et l'impact de ce phénomène (partie 2) afin de découvrir les stratégies de mitigations adoptées par les big pharmas pour contourner ce défi (partie 3).

Partie 1 : L'industrie pharmaceutique

Dans cette partie, nous adopterons une approche analytique explorant les fondements théoriques de l'industrie pharmaceutique, nécessaires à la compréhension de l'impact du patent cliff sur celle-ci. Nous commencerons par décrire le médicament princeps et ses spécificités (A), liées à un cycle de vie complexe; avant de le comparer au médicament générique. Cette distinction nous permettra de mieux appréhender les enjeux de protection intellectuelle du médicament dans un contexte réglementaire de plus en plus complexe (B). Enfin, cette analyse sera complétée par une étude financière du modèle économique de l'industrie pharmaceutique, afin de mettre en évidence l'impact du patent cliff sur le secteur (C).

A/ Le médicament

1- Evolution de l'industrie pharmaceutique

L'évolution de l'industrie pharmaceutique, telle que décrite par Piore et Sabel en 1989 (8), peut être décomposée en trois grandes périodes.

La première période, dite artisanale, se poursuit jusqu'aux années 1920 et se caractérise par une production de médicaments réalisée par de petites entreprises, utilisant des méthodes rudimentaires, sous le contrôle de coopératives professionnelles ou de guildes.

La seconde période, celle de l'industrialisation moderne, prend son essor à partir du milieu du XXe siècle avec l'apparition des grandes firmes pharmaceutiques, ou « big pharma », qui introduisent une production de masse standardisée. C'est l'époque des « blockbusters » comme la pénicilline, fondée sur une recherche empirique, où des molécules prometteuses sont découvertes de manière aléatoire et conservées dans des bibliothèques de composés chimiques.

La troisième période, qualifiée de postmoderne, s'amorce dans les années 1970, avec une personnalisation accrue des traitements adaptés au profil génétique des patients. Ce tournant est soutenu par les avancées en biochimie et pharmacologie, et s'accompagne d'une externalisation des activités de recherche vers des entreprises biotechnologiques, favorisant l'innovation via l'ingénierie génétique.

L'évolution de l'industrie pharmaceutique s'accompagne d'une évolution institutionnelle caractérisée par des procédures de contrôle du médicament à chaque étape de son développement. Ainsi, l'industrie pharmaceutique fait face à une phase de développement plus longue, coûteuse et risquée, qu'il convient de décrire.

2- Le cycle de vie du médicament

Il est important de comprendre le cycle de vie du médicament afin d'identifier les périodes de rentabilité possibles pour l'industrie pharmaceutique. Allant de la validation de l'hypothèse scientifique jusqu'à l'expiration du brevet, le cycle de vie du médicament dure jusqu'à 20 ans et se divise en 2 grandes phases : la phase de développement (i) et la phase de commercialisation (ii) entre lesquelles la demande d'autorisation de mise sur le marché est décisive. Se superposent à ce cycle les potentiels CA et coûts incombés par l'industrie pharmaceutique (*Figure 1*).

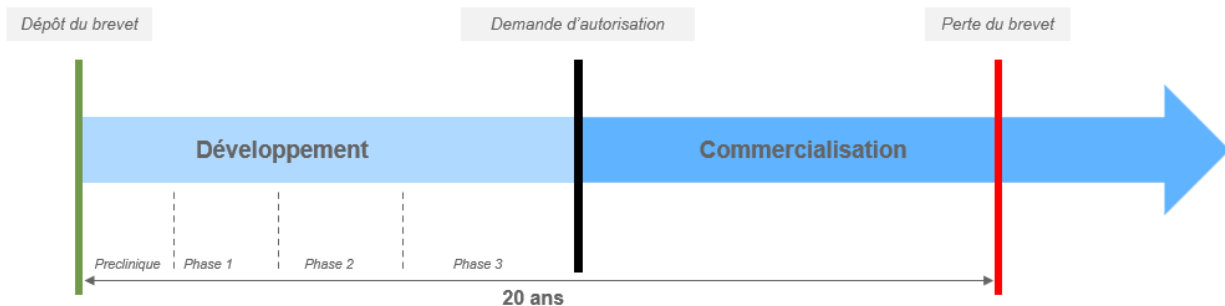


Figure 1 : Cycle de vie du médicament

(i) Phase de développement

La phase de développement comprend différentes étapes allant de l'identification de la cible en laboratoire aux essais cliniques sur l'Homme. On distingue la phase de sélection du composé "lead", la phase préclinique et la phase clinique :

La phase de sélection du lead comprend plusieurs étapes successives (9) :

- **Identification et validation de la cible** : Identification d'une cible thérapeutique, souvent une protéine ou enzyme impliquée dans une maladie, puis validation de son rôle biologique et de son potentiel à être modulée par des composés chimiques.

- **Identification des hits** : Criblage à haut débit sur de grandes bibliothèques de composés chimiques pour sélectionner ceux qui interagissent avec la cible, utilisant des techniques *in vitro* ou *in silico*.
- **Identification des leads** : Parmi les hits, les composés les plus prometteurs (leads) sont sélectionnés pour leurs propriétés pharmacologiques supérieures. Ces études incluent des tests *in vitro* et *in vivo* pour s'assurer que les candidats retenus présentent un potentiel thérapeutique robuste.
- **Optimisation des leads** : Les propriétés des leads sont affinées pour améliorer leur efficacité, stabilité, biodisponibilité et propriétés pharmacocinétiques. À cette étape, des modifications structurelles sont apportées aux molécules pour corriger leurs éventuelles déficiences et maximiser leur potentiel thérapeutique.

La recherche préclinique, dernière étape avant les essais cliniques, repose sur une évaluation détaillée du comportement du médicament dans un organisme vivant, souvent animal :

- **Études pharmacologiques** : L'objectif est de confirmer le mécanisme d'action du candidat médicament sur la cible et de mesurer l'efficacité du composé en testant notamment différents dosages et conditions d'application.
- **Études pharmacocinétiques** : Elles caractérisent la biodisponibilité du candidat, c'est-à-dire la proportion et la vitesse à laquelle il atteint la circulation systémique. Elles permettent également de déterminer la distribution du candidat dans les différents tissus, sa métabolisation et son excrétion (ADME : absorption, distribution, métabolisme, excrétion). Un paramètre clé de cette phase est la détermination de la demi-vie, qui reflète le temps nécessaire pour éliminer 50% du médicament de l'organisme, influençant les futurs schémas posologiques ainsi que la marge thérapeutique.
- **Études toxicologiques** : La toxicologie permet d'identifier les organes cibles susceptibles d'être affectés par le candidat et définit les marges de sécurité, soit la différence entre la dose thérapeutique et celle entraînant des effets toxiques. Ces études évaluent non seulement la toxicité aiguë mais aussi la toxicité à long terme, incluant des tests de génotoxicité et de carcinogénicité pour s'assurer de l'innocuité du candidat.

Ces données précliniques sont déterminantes pour garantir un profil de sécurité adéquat et pour justifier le passage aux tests chez l'homme, assurant ainsi que les risques potentiels sont correctement évalués.

Les études cliniques sont déclinées en trois phases afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament sur l'Homme :

- **La phase I** des essais cliniques se concentre sur l'évaluation préliminaire de la sécurité du candidat-médicament. Ces études, réalisées généralement sur un petit groupe de volontaires sains (moins d'une centaine), visent à examiner la tolérance initiale, les effets indésirables immédiats, ainsi que les données pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion). En oncologie, le candidat médicament est directement testé chez le patient, en raison de la gravité de la maladie et des potentiels effets toxiques du candidat-médicament.
- **La phase II**, subdivisée en phases IIa et IIb, explore la sécurité et l'efficacité chez des patients atteints de la maladie cible, afin de trouver la plus petite dose efficace. La phase IIa, menée sur un échantillon de 100 à 200 patients, affine les connaissances sur la tolérance et les effets indésirables. La phase IIb, avec 100 à 300 participants ou plus, vise à déterminer la dose optimale par l'analyse de la relation dose-réponse, en équilibrant efficacité et sécurité.
- **La phase III** est une évaluation à grande échelle, impliquant des centaines à plusieurs milliers de patients choisis sur des critères précis, répartis sur divers sites cliniques. Cette phase dure plusieurs années. Elle vise à confirmer le bénéfice thérapeutique, à identifier les effets indésirables rares, et à comparer le candidat-médicament au traitement de référence (s'il y en a un) ou à un placebo. Les résultats de cette phase sont essentiels pour l'approbation réglementaire, fournissant des preuves robustes de l'efficacité et de la sécurité à long terme.

À chaque étape du développement, des points d'arrêt prédéfinis permettent de suspendre ou d'interrompre l'étude si le candidat-médicament ne satisfait pas aux critères établis.

(ii) Phase de commercialisation

Une fois l'autorisation de mise sur le marché approuvée par les autorités compétentes, la commercialisation du médicament débute. Cette phase comprend de nombreuses dimensions :

- **Accès au marché** : Le remboursement du médicament est un élément crucial pour l'industrie pharmaceutique, l'approbation des payeurs et des régulateurs implique des négociations pour fixer le juste prix.

- **Lancement du produit** : Une stratégie de lancement exhaustive inclut des études de marché, des prévisions de ventes, et une planification opérationnelle et logistique s'assurant que le lancement du produit sur le marché soit optimal.
- **Formation des professionnels de santé** : Une campagne de sensibilisation des professionnels de santé au nouveau médicament est clé afin d'optimiser la prescription et l'adhésion des patients.
- **Marketing et communication médicale** : Le médicament est un produit grandement régulé, la promotion du produit doit donc être conforme aux régulations locales.
- **Fabrication** : Le médicament étant un produit complexe, des normes spécifiques s'appliquent à la production de ce dernier, telles que les bonnes pratiques de fabrication (good manufacturing practices, GMP)
- **Pharmacovigilance** : La surveillance du médicament ne s'arrête pas une fois son autorisation de mise sur le marché obtenue. En effet, des études en vie réelle (études de Phase IV) sont menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme, tout assurant le suivi des effets indésirables observés sur les patients.

3- Un développement long, coûteux et risqué

(i) Un processus long

Durant de 10 à 14 ans, la phase de développement du médicament s'étend au fil des années : en comparant les périodes 2011-2015 avec 2016-2021, la durée d'une phase clinique moyenne est passée de 41 à 44 mois pour la phase 3 et de 37 à 41 mois pour la phase 2. Cette augmentation s'explique entre autres par la réalisation d'essais cliniques plus complexes dûs à des candidats-médicaments plus innovants (10). En outre, il est estimé que près de 80% des essais cliniques dépassent les délais initialement prévus (11).

La durée du développement d'un médicament varie grandement en fonction de l'aire thérapeutique (*Figure 2*).

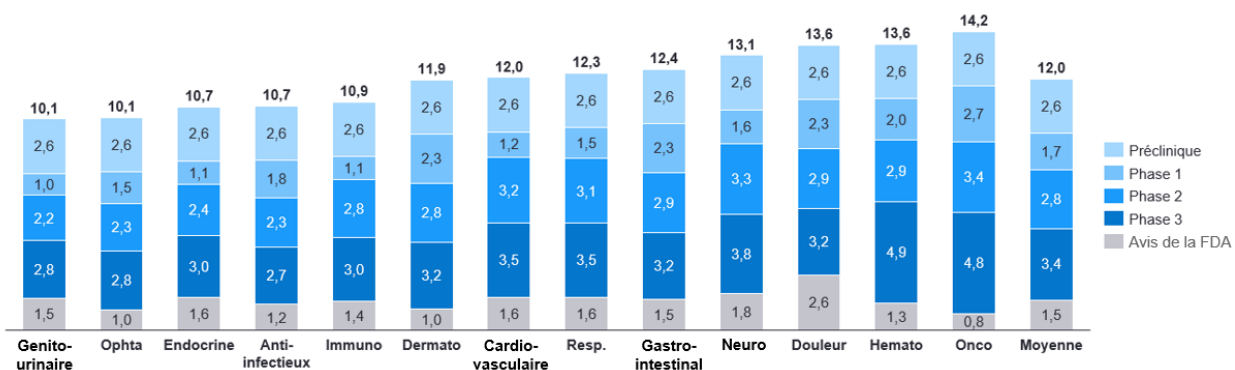


Figure 2 : Durée de développement d'un médicament par phase en fonction de l'aire thérapeutique, années (12)

(ii) Un processus coûteux

La phase de développement représente un coût considérable qui ne cesse d'augmenter (+25.8% entre 2008 et 2019, (12)). Une étude économique estime le coût moyen de développement d'un médicament à \$879 millions USD (12). Selon la méthodologie de DiMasi et al (13), ce coût de développement se divise en 3 catégories (Figure 3):

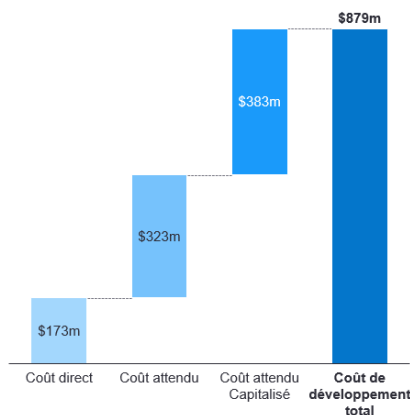


Figure 3 : Coût du développement d'un médicament (12)

- **Le coût direct** représente les dépenses réelles effectuées lors du développement, de la phase préclinique à la phase de commercialisation (C_i) ;
- **Le coût attendu** inclut les dépenses consacrées aux médicaments ayant échoué à différents stades du processus, en tenant compte de la probabilité de succès à chaque

phase. Par exemple, s'il y a 100 molécules en phase 1 et que seulement 30 molécules passent en phase 2, alors la probabilité de succès de la phase 1 sera de 30%.

Si le coût direct associé à une phase donnée i est C_i alors le coût attendu, $E(C_i)$, peut être calculé en divisant ce coût par la probabilité de succès de la phase i jusqu'au lancement, P_i , c'est-à-dire :

$$E(C_i) = \frac{C_i}{P_i}$$

Où i = préclinique, Phase 1, Phase 2, Phase 3, Phase d'évaluation par les autorités de santé, et Phase 4

- **Le coût attendu capitalisé** prend en compte le coût réel du capital qui représente le taux de rendement ajusté à l'inflation que l'entreprise pharmaceutique pourrait obtenir avec un niveau de risque similaire à celui de l'investissement dans le candidat-médicament sélectionné. Cette valeur varie considérablement en fonction de facteurs spécifiques à l'entreprise (par exemple, le portefeuille de produits et la taille de l'entreprise) ainsi que d'autres facteurs exogènes comme le climat économique et réglementaire pour le développement de médicaments. L'estimation pour le secteur biopharmaceutique varie de 8,1% à 14,5%, le coût réel du capital utilisé dans l'étude économique est de 11,0%.

En estimant que les coûts se distribuent uniformément sur la durée de chaque phase, t_i le coût capitalisé, CC_i :

$$CC_i = \int_{t_i^e}^{t_i^b} \left(\frac{C_i}{t_i} \right) e^{rt} dt$$

Où r est le coût réel du capital, t_i^b est le temps écoulé depuis le début, b , de la phase donnée à la commercialisation, et t_i^e est le temps écoulé jusqu'à la fin, e , de la phase actuelle jusqu'à la commercialisation :

$$CC_i = \frac{(C_i/t_i)}{r} (e^{rt_i^b} - e^{rt_i^e})$$

Le coût attendu capitalisé de la phase i est :

$$E(CC_i) = \frac{CC_i}{P_i}$$

Ainsi, le coût total de développement d'un médicament $E(CC)$ est :

$$E(CC) = \sum_{i=1}^n E(CC_i)$$

Plusieurs paramètres ont permis d'estimer ces coûts : la durée moyenne de chaque phase, le coût par patient, le nombre de patients recrutés par essais cliniques, le nombre moyen d'essais cliniques réalisés avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, la probabilité de succès pour chaque phase, etc. Ces coûts varient en fonction des classes thérapeutiques et de la phase de développement : La phase 3 représente en général près des $\frac{2}{3}$ des coûts de développement alors que la phase 1 n'en représente que 6%; Les aires thérapeutiques en ophtalmologie et en douleur et anesthésie sont les plus coûteuses dûes notamment à la complexité des pathologies oculaires, à la nécessité de développer des formulations adaptées, et à la difficulté d'évaluation des traitements anti-douleurs au vu de leur subjectivité (*Figure 4*).

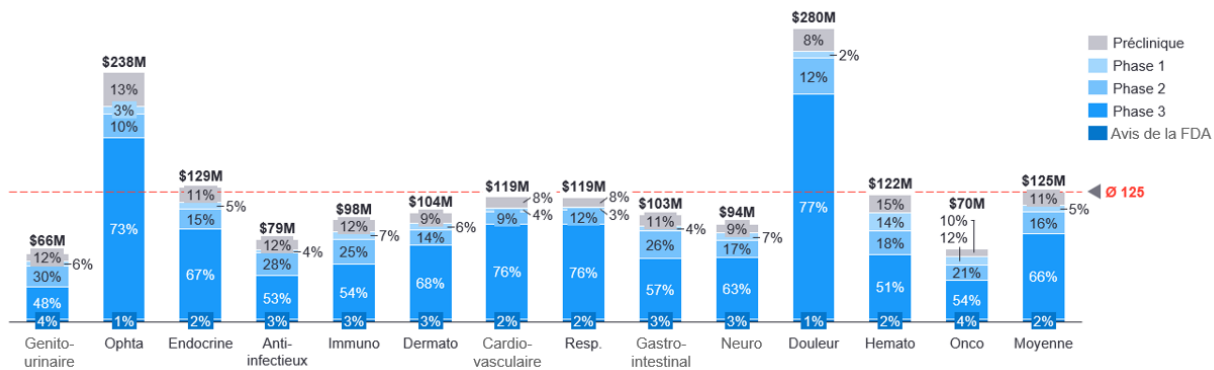


Figure 4 : Coût de développement d'un médicament par phase (%) en fonction de l'aire thérapeutique (12)

(iii) Un processus risqué

En plus d'un processus long et coûteux, la phase de développement présente également une faible probabilité de réussite : pour chaque médicament parvenant à être commercialisé, 5 000 à 10 000 composés échouent (14). On remarque également une variation notable selon les phases cliniques, les aires thérapeutiques et le type de médicament (15).

Au cours de cette sous-partie, on distingue deux types de taux de succès :

- **La probabilité de succès** (*probability of success, POS*) : Ce pourcentage mesure la capacité des candidats à franchir chaque étape du processus clinique. Il s'agit du ratio de candidats passant d'une phase à la suivante. Par exemple pour la probabilité de succès de la phase I à la phase II on écrira : $POS_{1,2}$
- **La probabilité d'approbation** (*likelihood of approval, LOA*) : La LOA indique la probabilité qu'un candidat atteigne l'approbation des autorités de santé depuis la phase en cours. Elle est calculée comme le produit des probabilités de succès à chaque phase, jusqu'à l'approbation finale. Dans cette analyse, les LOA seront toutes calculées à partir de la phase 1 sauf si explicitement mentionné.

En d'autres mots, la POS évalue la probabilité de réussite à chaque phase de développement de manière indépendante, tandis que la LOA correspond à la probabilité cumulative qu'un candidat obtienne l'autorisation de commercialisation.

Les variations par phases de développement

Arrivées en phase préclinique, seules 8% des molécules obtiennent une approbation des autorités de santé, 12% à partir de la phase clinique (LOA) (12) (Figure 5).

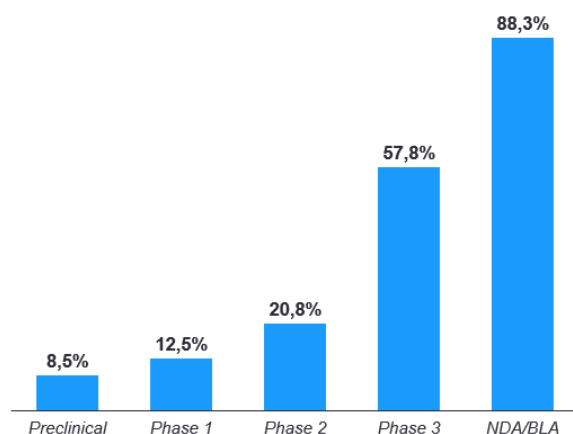


Figure 5 : Probabilité d'approbation à chaque phase, LOA (%) (12)

Le succès d'un médicament varie considérablement selon la phase du développement, on s'intéresse ici à la POS (Figure 6) :

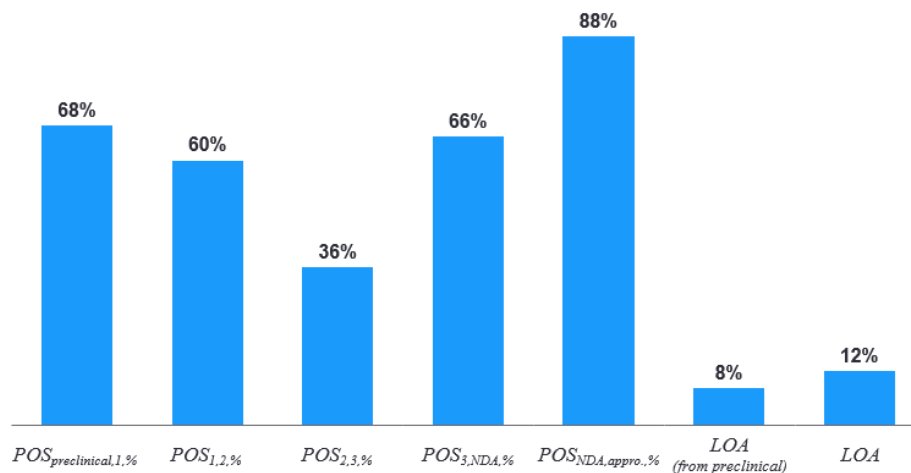


Figure 6 : Probabilité de succès (POS) et probabilité d'approbation (LOA) d'un médicament (%) (12)

Ainsi, 68% des candidats passent de la **phase préclinique** à la phase 1 ($POS_{preclinical,1,\%}$). L'objectif de cette phase étant d'évaluer la toxicité et la sécurité sur des modèles animaux, de nombreux candidats échouent en raison de toxicité trop élevée, de mauvaise biodistribution, ou encore d'une efficacité insuffisante dans les modèles animaux. Ces échecs permettent de filtrer les candidats dangereux ou inefficaces avant de les tester sur l'Homme.

En **phase 1**, 60% des candidats passent à la phase 2 ($POS_{1,2,\%}$). L'objectif de cette phase est de tester la sécurité et la tolérance chez un petit groupe de volontaires, souvent sains. La POS de cette phase est relativement élevée car les critères de sécurité et d'apparition d'effets secondaires immédiats sont facilement détectables.

La POS diminue drastiquement en **phase 2** ($POS_{2,3,\%}$), où seulement 36% des candidats réussissent à atteindre la phase 3. Cette baisse s'explique par la nécessité de démontrer non seulement la sécurité, mais aussi l'efficacité chez un plus grand nombre de patients. Les échecs sont souvent liés à l'incapacité du candidat à démontrer une efficacité suffisante ou des problèmes liés à la dose. A ce stade, des effets indésirables à long terme peuvent également se manifester, contribuant à des échecs plus fréquents.

Une amélioration notable est observée en **phase 3**, où environ 66% des candidats réussissent à confirmer l'efficacité et la sécurité sur une population encore plus large et sur une plus longue durée ($POS_{3,NDA,\%}$). Ces études nécessitent des essais à grande échelle représentant des coûts significatifs, ce qui peut également entraîner des abandons pour raisons financières, malgré de bons résultats.

Après **soumission à la FDA**, 88% des candidats obtiennent l'autorisation de commercialisation ($POS_{NDA,approv.,\%}$). Les échecs à ce stade sont plus rares, mais peuvent survenir si la FDA demande des données supplémentaires ou identifie des problèmes de sécurité ou d'efficacité non résolus.

Cette progression montre que les phases intermédiaires représentent un goulot d'étranglement critique dans le processus de développement.

Les variations par aire thérapeutique (Figure 7)

- Les candidats en **oncologie** présentent la LOA la plus faible, avec seulement 6% des molécules passant de la phase 1 à une approbation finale. Cela s'explique par la complexité des mécanismes tumoraux et la grande hétérogénéité des cancers, qui compliquent la mise au point de traitements efficaces. Le développement de thérapies ciblées nécessite souvent plusieurs itérations afin d'identifier la population de patients appropriée. De plus, les essais cliniques en oncologie sont souvent plus longs et coûteux, avec des critères d'efficacité difficiles à atteindre, tels que la survie globale ou la progression de la maladie.
- En revanche, les candidats destinés aux **maladies infectieuses** présentent une LOA plus élevée, atteignant 23%. Cela s'explique par la physiopathologie des maladies infectieuses qui présente souvent des critères clairs et des réponses rapides aux traitements, facilitant la démonstration de l'efficacité dans les essais cliniques.
- En **ophtalmologie**, avec 20% de LOA, les cibles thérapeutiques sont plus spécifiques, les essais cliniques produisent des résultats facilement et rapidement mesurables, facilitant l'obtention de données sur l'efficacité.
- **L'hématologie** est l'aire thérapeutique montrant la LOA la plus élevée avec 26%. Les mécanismes sous-jacents de cette aire thérapeutique sont mieux compris et les traitements peuvent bénéficier de biomarqueurs précis permettant de suivre les réponses cliniques. Ainsi, ces disparités sont en grande partie attribuées à la complexité biologique et clinique et à la difficulté de démonstration de certains critères d'efficacité.

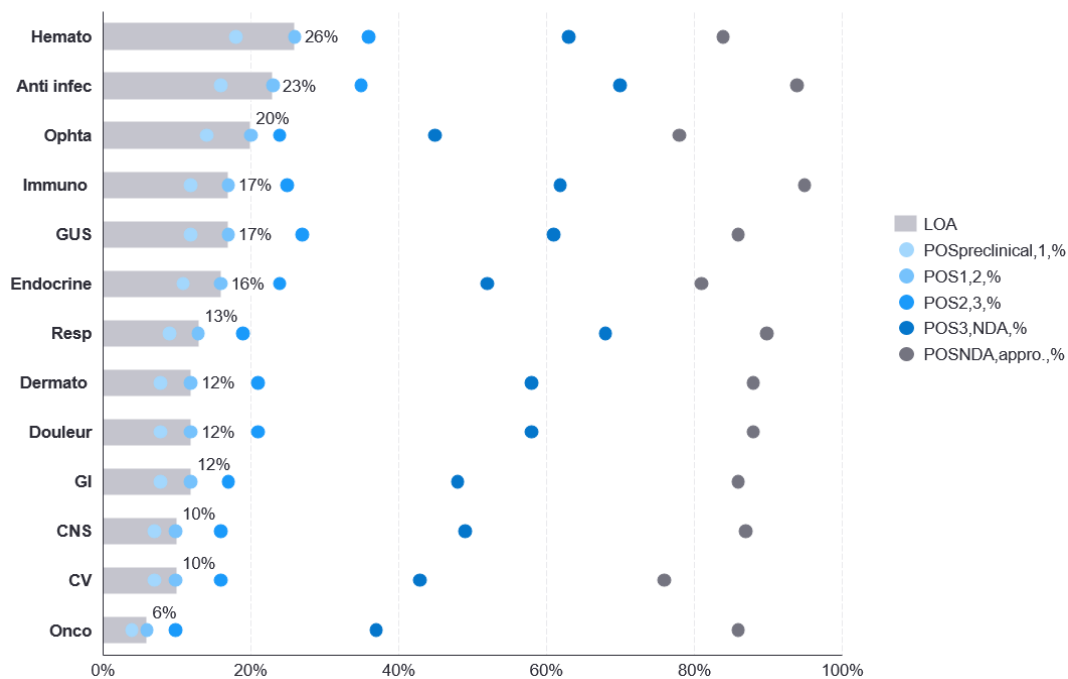


Figure 7 : Probabilité de succès (POS) par phase et probabilité d'approbation (LOA) en fonction de l'aire thérapeutique (12)

Les variations par type de médicament (Figure 8)

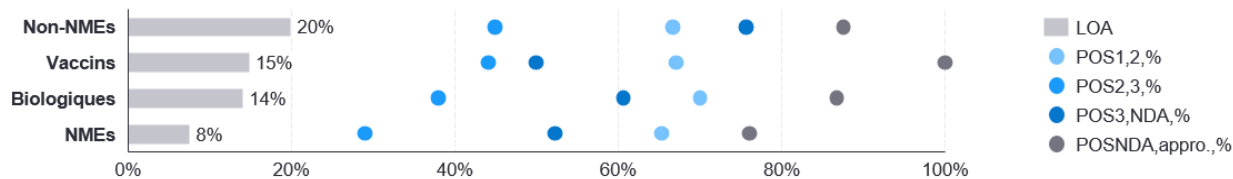


Figure 8 : Probabilité de succès (POS) par phase et probabilité d'approbation (LOA) en fonction du type de médicament (12)

- Les **candidats non-NMEs**, (NMEs : Nouvelle Entité Moléculaire) tels que les reformulations ou les combinaisons de médicaments déjà approuvés, présentent un taux de succès élevé, avec une LOA de 20%. Comme ces candidats sont dérivés de molécules ou formulations déjà connues, ils sont moins risqués et nécessitent généralement moins de nouvelles données cliniques pour obtenir une approbation. Leur développement

repose souvent sur des modifications de produits existants, ce qui réduit les incertitudes liées à la sécurité et à l'efficacité, accélérant ainsi leur progression à travers les phases cliniques.

- Les **vaccins**, quant à eux, ont une LOA de 15%. Leur développement est principalement axé sur le traitement des maladies infectieuses, avec des réponses immunitaires bien comprises, ce qui augmente leur taux de succès. Cependant, le développement de vaccins présente des défis particuliers, notamment en termes de production à grande échelle et de démonstration d'efficacité clinique dans des populations variées.
- Les **biologiques**, tels que les protéines, les anticorps monoclonaux (mAbs : monoclonal antibodies), et les thérapies géniques, ont un taux de réussite un peu moins élevé, avec une LOA de 14%. Ces candidats agissent selon un mécanisme d'action plus spécifique, en interagissant directement avec des cibles biologiques précises. De plus, les biologiques bénéficient souvent de l'utilisation de biomarqueurs qui permettent de mieux guider les essais cliniques et d'améliorer les chances de succès (2).
- Les **nouveaux médicaments moléculaires** présentent la LOA la plus faible parmi les différentes catégories de médicaments. Seuls 8% des candidats entrant en phase 1 parviennent à être commercialisés (15). Ce faible taux de succès s'explique par la nature des NMEs, qui sont souvent de nouvelles molécules avec des mécanismes d'action encore inexplorés entraînant des incertitudes importantes et augmentant ainsi le risque d'échec dans les phases de développement clinique.

Ainsi, ces résultats soulignent entre autres l'importance des études cliniques bien définies et du recours aux biomarqueurs pour améliorer les chances de succès dans le développement des médicaments.

L'évolution de la probabilité de succès du développement des médicaments au cours des 20 dernières années

Certains experts considèrent que la diminution des taux de réussite est inéluctable, car les cibles thérapeutiques simples ont déjà été exploitées. Désormais, l'attention se porte sur des cibles plus complexes, dans un contexte où de nombreux médicaments déjà approuvés fixent un seuil d'exigence plus élevé pour les nouvelles thérapies.

Cependant, des progrès dans la compréhension fondamentale de la biologie, de la chimie et de la science des données devraient permettre de découvrir de nouvelles pistes prometteuses pour

le développement de médicaments. La sophistication accrue de la recherche et développement, avec un recours plus important aux thérapies de précision, aux biomarqueurs, à la santé numérique et aux innovations réglementaires, devrait également contribuer à une meilleure efficacité et à des taux de réussite plus élevés.

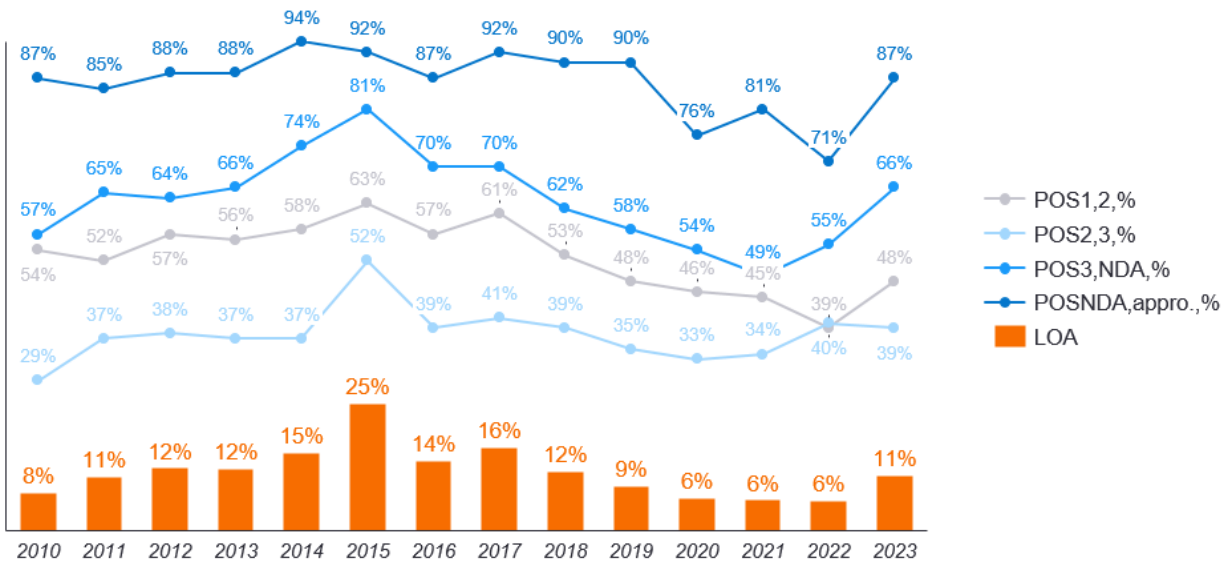


Figure 9 : Probabilité de succès et probabilité d'approbation au cours des années (%) (16)

De manière générale, le taux de réussite global des programmes de développement de médicaments enregistre une décroissance entre 2015 et 2022, passant de 25% à 6% (Figure 9). Cette baisse s'inverse à partir de 2023 avec une LOA de 11% (16). En catégorisant par aires thérapeutiques, l'augmentation de cette LOA s'explique majoritairement par un taux de succès élevé dans les maladies métaboliques et les maladies rares. Toutes les autres aires thérapeutiques enregistrent un taux de succès inférieur à 11% en 2023 (10% en oncologie; 9% en immunologie, ...etc) (17). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette tendance :

La POS en phase I ($POS_{1,2,\%}$), a connu une chute significative en passant de plus de 63% en 2015 à 48% aujourd'hui. Cela s'explique en partie par l'utilisation accrue de biomarqueurs, qui permettent d'évaluer l'efficacité d'un médicament sur des indicateurs biologiques. Cette approche permet d'arrêter plus tôt les programmes qui ne montrent pas l'effet biologique désiré, évitant ainsi des essais plus coûteux à grande échelle (18). De plus, les entreprises pharmaceutiques ont mis en place des critères de sélection plus stricts dès la phase I, afin d'éliminer les candidats les moins prometteurs et ainsi diminuer des coûts évitables.

Les taux de succès de la phase 3 ($POS_{3,NDA,\%}$) varient considérablement selon les classes thérapeutiques et les indications. Cependant, on observe une tendance à l'amélioration de ces taux depuis 2021, notamment grâce à une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques permettant de développer des médicaments plus ciblés et plus efficaces et au développement de nouvelles méthodologies d'essais cliniques comme les essais adaptatifs permettant d'ajuster le protocole en cours d'étude en fonction des résultats intermédiaires.

Cette section met en lumière la complexité du développement pharmaceutique, caractérisé par une durée dépassant souvent une décennie, des coûts très importants et un taux d'échec élevé. Les phases cliniques, en particulier les phases 2 et 3, exigent des ressources financières considérables tout en présentant un niveau d'incertitude important. Seule une infime proportion des candidats atteint la commercialisation, chaque succès devant compenser les échecs cumulés en amont. Cette réalité souligne la nécessité de maximiser la durée de commercialisation des médicaments. La survenue du patent cliff menace directement cette rentabilité, essentielle pour justifier les investissements initiaux (Figure 10).

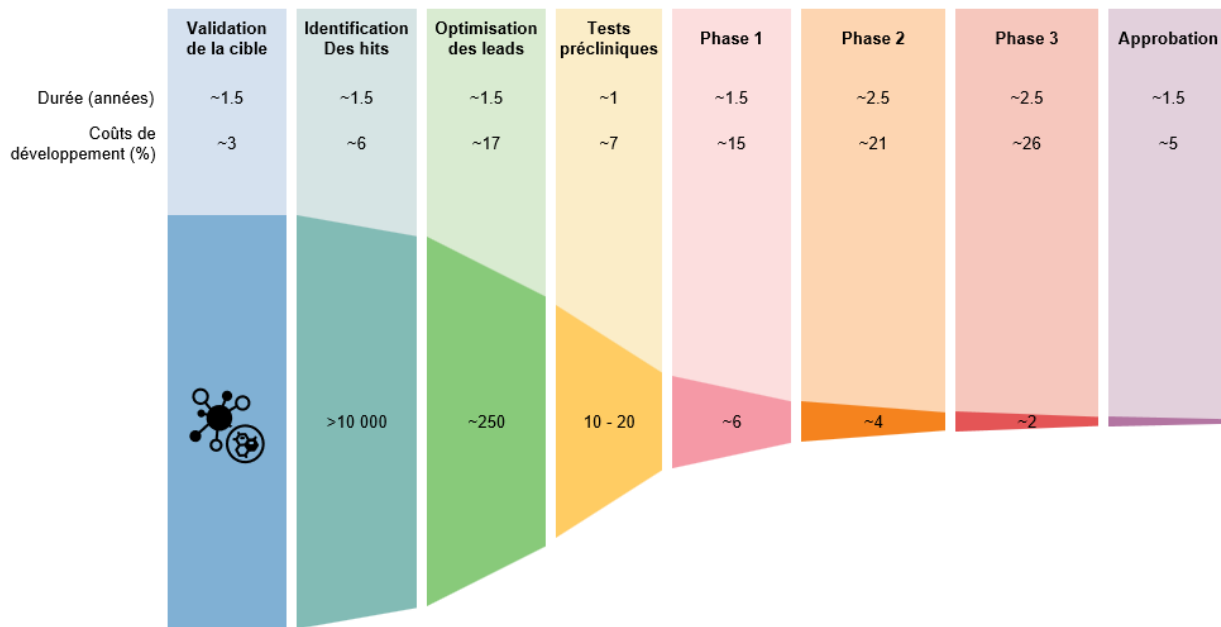


Figure 10 : Phases de développement d'un médicament

4- Les génériques et biosimilaires

(i) Les génériques

Selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé publique, un médicament générique est défini comme une spécialité qui a la « même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » (19).

De son côté, la Food & Drug Administration (FDA) définit un médicament générique comme un produit conçu pour être identique à un médicament princeps déjà commercialisé en termes de dosage, de sécurité, d'efficacité, de voie d'administration, de qualité et d'indication thérapeutique. Ces similarités permettent de démontrer la bioéquivalence, garantissant que le médicament générique possède le même mode d'action et procure le même bénéfice clinique que le médicament d'origine (20).

En 1984, le Hatch-Waxman Act ou (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) pose les fondements du système actuel d'approbation des médicaments génériques aux États-Unis en introduisant une procédure d'approbation abrégée (ANDA), permettant aux génériqueurs de démontrer la bioéquivalence de leur produit avec un médicament déjà approuvé, sans avoir à refaire l'ensemble des essais cliniques (21). Cette procédure a considérablement réduit le temps et les coûts de mise sur le marché des génériques. Outre cette procédure accélérée, le Hatch-Waxman Act a également instauré un système de protection des brevets pour les médicaments princeps, en prévoyant des mécanismes permettant aux génériqueurs de contester la validité de certains brevets, favorisant une concurrence plus saine.

Après avoir constaté une forte hausse de la corruption et de soumissions frauduleuses dans les demandes de génériques utilisant l'ANDA (22), une autre loi fut implémentée en 1992 : le generic drug enforcement act (GDEA). Cette loi renforce les sanctions pénales pour les individus ou entreprises impliqués dans la fabrication ou la distribution de médicaments génériques falsifiés (exclusion, retrait d'approbation d'un candidat, suspension de la distribution d'un médicament, etc.). Elle met également en place des normes de qualité plus strictes concernant la production et le contrôle des génériques et renforce la fréquence et la rigueur des inspections.

Ainsi, la proportion d'ordonnances prescrivant des génériques a augmenté substantiellement, comptant pour 9% en 1970, 43% en 1996 pour aujourd'hui représenter 90% des ordonnances délivrées au Etats-Unis (23). Malgré cela, les génériques ne comptent que pour 18% des dépenses annuelles en médicaments (24).

(iii) Les biosimilaires

Selon l'article L.5121-1 15° du Code de la Santé publique, un médicament biosimilaire est défini comme "tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence" (19).

Selon la FDA, un biosimilaire est un produit biologique hautement similaire à un médicament biologique de référence déjà approuvé, sans différences cliniquement significatives en termes de sécurité, d'efficacité et de pureté. Contrairement aux médicaments génériques (petites molécules inertes), les biosimilaires ne sont pas des copies exactes des médicaments de référence en raison des propriétés intrinsèques des produits biologiques : ces derniers sont des molécules de haut poids moléculaire (plusieurs milliers de daltons), issues du vivant (synthétisées par des micro-organismes). Cependant, les biosimilaires doivent démontrer une bioéquivalence en termes de mécanisme d'action et un bénéfice clinique similaire au produit de référence, une équivalence en termes de voies d'administration et de micro-organismes utilisés pour leur fabrication (25).

Le Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA), adopté en 2010 dans le cadre de la loi sur les soins de santé (Affordable Care Act), a établi le cadre réglementaire actuel pour l'approbation des biosimilaires aux États-Unis. Ce cadre inclut une procédure d'approbation abrégée (aBLA, abbreviated Biologics License Application), permettant aux fabricants de biosimilaires de démontrer leur similitude avec un produit biologique de référence sans avoir à reproduire l'intégralité des études cliniques, tout en exigeant des études supplémentaires spécifiques aux biosimilaires, telles que des tests de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (26).

L'adoption des biosimilaires a progressivement augmenté aux États-Unis, bien que leur pénétration soit plus lente que celle des génériques. Aujourd'hui, les biosimilaires représentent environ 7% du volume des médicaments biologiques utilisés.

B/ Le médicament, un produit fortement régulé

Les autorités de santé jouent un rôle important car elles décident de l'approbation ou non d'un médicament avant sa commercialisation, elles peuvent diminuer le temps de revue avant la commercialisation du médicament via des mécanismes d'approbation accélérée et peuvent attribuer des extensions d'exclusivité de commercialisation sous certaines conditions. De plus, l'environnement législatif du médicament peut significativement influencer sur les paramètres d'approbation d'un médicament. Nous détaillerons donc ces deux facteurs dans cette partie.

1- Processus d'approbation

(i) Le processus d'approbation d'un médicament

Aux États-Unis, les médicaments ne peuvent être légalement commercialisés pour une utilisation humaine sans l'approbation de la FDA. Les demandeurs cherchant à commercialiser un médicament doivent déposer une demande auprès de la FDA et fournir suffisamment de données pour permettre à la FDA de déterminer si le médicament est sûr et efficace pour son utilisation prévue (c'est-à-dire si les bénéfices du médicament l'emportent sur les risques pour son utilisation prévue). Une seule demande peut inclure différents dosages et chaque dosage est considéré comme un produit médicamenteux différent. (27).

Il existe plusieurs processus d'approbation décrits ci-dessous :

<i>Processus d'approbation</i>	<i>Description</i>	<i>Utilisation</i>	<i>Durée d'évaluation</i>
New Drug Application (NDA)	Demande soumise pour l'approbation de la FDA pour un médicament innovant, incluant des données d'essais cliniques complètes sur la sécurité, l'efficacité et la qualité de fabrication	Utilisé pour les nouveaux médicaments ou nouvelles formulations d'une molécule non approuvée	Environ 10 mois (revue standard) ; 6 mois (revue prioritaire)

505(b)(2) Application (2)	Demande basée en partie sur des études précédemment soumises par un tiers, et complétée par des études nouvelles	Utilisé pour les nouveaux dosages, formulations ou indications de médicaments précédemment approuvés	Environ 10 à 12 mois
Biologics License Application (BLA)	Demande d'approbation pour un produit biologique, incluant les données sur les essais cliniques et le processus de fabrication	Utilisé pour les médicaments biologiques (produits dérivés d'organismes vivants)	Environ 10 mois (revue standard) ; 6 mois (revue prioritaire)

(ii) Le processus d'approbation d'un générique

Aujourd'hui, les demandeurs qui souhaitent commercialiser un produit générique doivent déposer une Abbreviated New Drug Application (ANDA) pour démontrer que leur produit agit de la même manière que le médicament innovant. Une ANDA repose sur la conclusion de la FDA selon laquelle le produit médicamenteux précédemment approuvé, appelé le médicament de référence (Reference Listed Drug, RLD), est sûr et efficace.

<i>Processus d'approbation</i>	<i>Description</i>	<i>Utilisation</i>	<i>Durée d'évaluation</i>
Abbreviated New Drug Application (ANDA)	Demande d'approbation pour un médicament générique, prouvant sa bioéquivalence avec un médicament de référence	Utilisé pour les médicaments génériques	Environ 10 à 12 mois

(iii) Le processus d'approbation d'un biosimilaire

L'approbation d'un biosimilaire par la FDA est conditionnée à la démonstration, par le biais d'une aBLA, de l'absence de différences cliniquement significatives entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence, ce dernier servant de comparateur pour l'évaluation.

<i>Processus d'approbation</i>	<i>Description</i>	<i>Utilisation</i>	<i>Durée d'évaluation</i>
--------------------------------	--------------------	--------------------	---------------------------

Abbreviated Biologics License Application (aBLA)	Demande d'approbation pour un biosimilaire, prouvant sa similarité avec un médicament biologique de référence en termes de sécurité, pureté et efficacité	Utilisé pour les médicaments biosimilaires (produits biologiques similaires à des produits de référence approuvés)	Environ 10 à 12 mois
---	---	--	----------------------

2- Brevet et période d'exclusivité

Le médicament passe par un processus d'approbation pour recevoir l'autorisation de commercialisation mais cela n'est pas suffisant. Cumulant une phase de développement longue, risquée et coûteuse avec la menace des génériqueurs aux prix concurrentiels, les industries pharmaceutiques se doivent de protéger au mieux la période de commercialisation de leur médicament; seule phase durant laquelle ces dernières peuvent espérer un CA pour financer la recherche et le développement et s'assurer une rentabilité financière.

Le système de propriété intellectuelle des États-Unis, ancré dans la Constitution des États-Unis, confère des droits de propriété aux inventeurs sous forme de protection par brevet.

(i) Définition et conditions de brevetabilité

Un brevet est un droit de propriété accordé par l'Office des brevets et des marques des États-Unis (USPTO) à l'inventeur. Ce droit lui donne l'exclusivité de fabrication, d'utilisation, de mise en vente, et d'importation de l'invention brevetée aux États-Unis pour une durée limitée en échange de la divulgation publique de l'invention (28). Généralement, la durée du brevet est de 20 ans à compter de la date de dépôt du brevet, la demande de brevet peut être soumise à n'importe quel moment du développement d'un candidat-médicament.

Une invention est brevetable selon cette définition du U.S. Patent act (35 U.S.C. § 101) : "Quiconque invente ou découvre un nouveau et utile procédé, machine, fabrication ou composition de matière, ou toute nouvelle et utile amélioration de ceux-ci, peut obtenir un brevet pour cela, sous réserve des conditions et exigences de ce titre." (July 19, 1952, ch. 950, 66 Stat. 797.) (29) Ainsi, la demande de brevet se doit de respecter les conditions de brevetabilité suivantes : l'utilité, la nouveauté et la non-évidence (activité inventive). Ces conditions de

brevetabilité ne se limitent pas aux brevets pharmaceutiques et biotechnologiques et s'appliquent à tous les domaines technologiques.

L'invention doit avoir une utilité spécifique, substantielle et crédible. Elle doit avoir une application industrielle et fonctionner comme décrit dans la demande de brevet. L'invention ne peut avoir été divulguée dans l'art antérieur, il ne doit pas y avoir de divulgation d'une invention identique précédant la demande de brevet. Finalement, l'invention ne doit pas être évidente pour une personne ayant un niveau de compétence normal dans l'art du domaine de l'invention.

(ii) Période d'exclusivité

Au-delà d'une protection par brevet, le médicament peut également être éligible à des périodes d'exclusivité. Accordées par la FDA et pouvant coexister ou non avec un brevet, elles empêchent ou retardent la soumission ou l'approbation de demandes abrégées de certains médicaments concurrents et permettent la promotion de l'innovation (30).

Il existe de nombreux types d'exclusivité :

<i>Période d'exclusivité</i>	<i>Durée</i>	<i>Entrée en vigueur</i>	<i>Condition de validité</i>	<i>Conséquence durant la période d'exclusivité</i>
Orphan Drug Designation (ODD)	7 ans	À l'approbation du médicament par la FDA	Maladie rare affectant moins de 200 000 personnes aux États-Unis	Empêche l'approbation d'autres médicaments contenant le même principe actif pour la même indication
Pediatric Exclusivity (PED)	6 mois	À la fin des brevets/exclusivités	Réponse à une demande d'étude pédiatrique de la FDA	Ajoute 6 mois à la fin de la protection existante pour tous les brevets et exclusivités
New Chemical Entity Exclusivity (NCE)	5 ans	À l'approbation du médicament par la FDA	Aucune molécule active approuvée auparavant	Empêche la soumission d'ANDA ou de 505(b)(2) pour le même principe actif pendant 5 ans

New Clinical Investigation Exclusivity	3 ans	À l'approbation de l'étude clinique	Nouvelle étude clinique essentielle à l'approbation	Empêche l'approbation de génériques ou de 505(b)(2) s'appuyant sur les données de l'étude
Patent Challenge (PC)	180 jours	À la première mise sur le marché	Première demande ANDA incluant une certification de type "paragraphe IV" ¹	Le premier générique sur le marché bénéficie de 180 jours sans concurrence générique
Competitive Generic Therapy (CGT)	180 jours	À la première mise sur le marché	Médicament qualifié de thérapie générique compétitive	Exclusivité de 180 jours pour le premier générique sur un marché non concurrentiel
Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN)	+5 ans	À l'approbation du médicament par la FDA	Médicament désigné comme produit antibiotique qualifié (QIDP)	Ajoute 5 ans à l'exclusivité standard (comme NCE ou ODE) pour lutter contre les infections
Biologic Exclusivity	12 ans	À l'approbation du médicament biologique par la FDA	Produit biologique approuvé pour la première fois	Empêche l'approbation d'autres biosimilaires
Qualified Infectious Disease Product (QIDP)	+5 ans	À l'approbation du médicament par la FDA	Antibiotique ou antifongique pour maladies infectieuses qualifiées	Ajoute 5 ans d'exclusivité pour lutter contre des maladies infectieuses graves
Clinical Investigation Exclusivity (CIE)	3 ans	À l'approbation du médicament par la FDA	Nouvelle investigation clinique avec résultats essentiels	Bloque les concurrents s'appuyant sur les données de l'étude pendant 3 ans
Generic Drug Exclusivity (GDE)	180 jours	À la première mise sur le marché	Exclusivité pour le premier demandeur d'ANDA générique	Empêche la concurrence d'autres génériques pendant 180 jours

Toutes les données (brevet et périodes d'exclusivité) garantissant une priorité sur la commercialisation à l'industriel pharmaceutique sont référencées dans l'Orange Book (approved

¹ Une certification de type "paragraphe IV" permet d'affirmer que le brevet du médicament de marque est invalide, non-applicable, ou que le produit générique ne le contrefait pas

drug products with therapeutic equivalence evaluations) pour les médicaments non-biologiques (31) et dans le Purple book (32), pour les médicaments biologiques. Ces bases de données en ligne démocratisent l'information concernant les équivalents génériques et biosimilaires disponibles sur le marché, permettant une réduction des dépenses de santé.

Les mécanismes d'approbation varient selon le type de médicaments, innovants, génériques ou biologiques, et sont accompagnés de protections légales sous forme de brevets et d'exclusivité, favorisant l'innovation tout en préservant la concurrence. Ces dispositifs, en prolongeant la période de monopole, permettent aux industries pharmaceutiques d'amortir les coûts de recherche et développement. Cependant, à l'expiration de ces protections, les génériques et biosimilaires arrivent sur le marché, précipitant le *patent cliff* et la chute du CA pour les laboratoires.

C/ Modèle économique

Comme présenté précédemment, le modèle économique de l'industrie pharmaceutique présente des caractéristiques uniques. Celles-ci sont décrites dans cette thèse, afin de comprendre la portée et l'enjeu du phénomène de *patent cliff*. Plus parlante qu'une approche théorique, l'analyse portera sur les cinq premières entreprises en termes de chiffre d'affaires en 2023, afin de dégager les principales tendances du secteur.

1- Une répartition du CA disproportionnée

Roche, Merck, Pfizer, J&J et Abbvie ont tous enregistré un CA supérieur à \$50 milliards USD en 2023. La position de ces entreprises sur le podium est en majorité due à la commercialisation de quelques médicaments, quand bien même leur portefeuille en présente bien plus.

En effet, l'analyse financière de ces 5 entreprises est flagrante : plus de 50% du CA provient des 5 meilleures ventes de chaque entreprise (*Figure 11*).

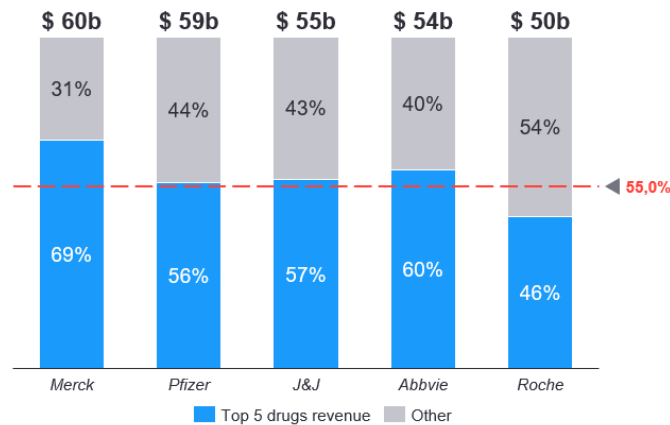


Figure 11 : 5 des industries pharmaceutiques par CA (2023) (33), (34), (35), (36), (37)

En se penchant de plus près sur la répartition du CA de Merck, on remarque que 5 médicaments représentent à eux seuls 69% du CA de l'entreprise. Le médicament phare de Merck, Keytruda, représente à lui seul 42% des ventes en 2023.

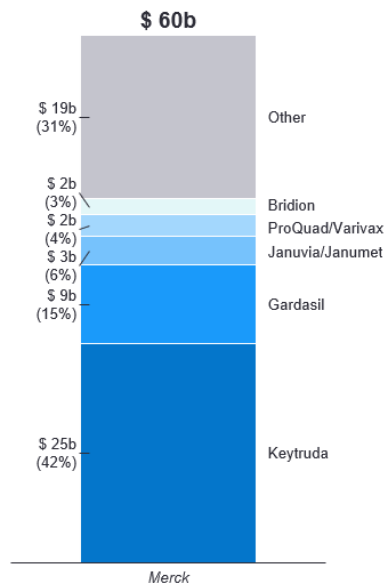


Figure 12 : Analyse du CA de Merck par médicament (2023) (33)

Keytruda (pembrolizumab), un anticorps monoclonal, est un médicament pionnier de l'immunothérapie anticancéreuse. Il cible le récepteur PD-1, un point de contrôle immunitaire afin de réactiver la réponse immunitaire antitumorale. En 2023, cet anticorps monoclonal est devenu

le médicament le plus vendu du monde, indiqué dans le traitement de 16 types de cancers, ce médicament a généré plus de 25 milliards de dollars (Figure 12).

Il en va de même pour les quatre autres laboratoires pharmaceutiques (Figure 13):

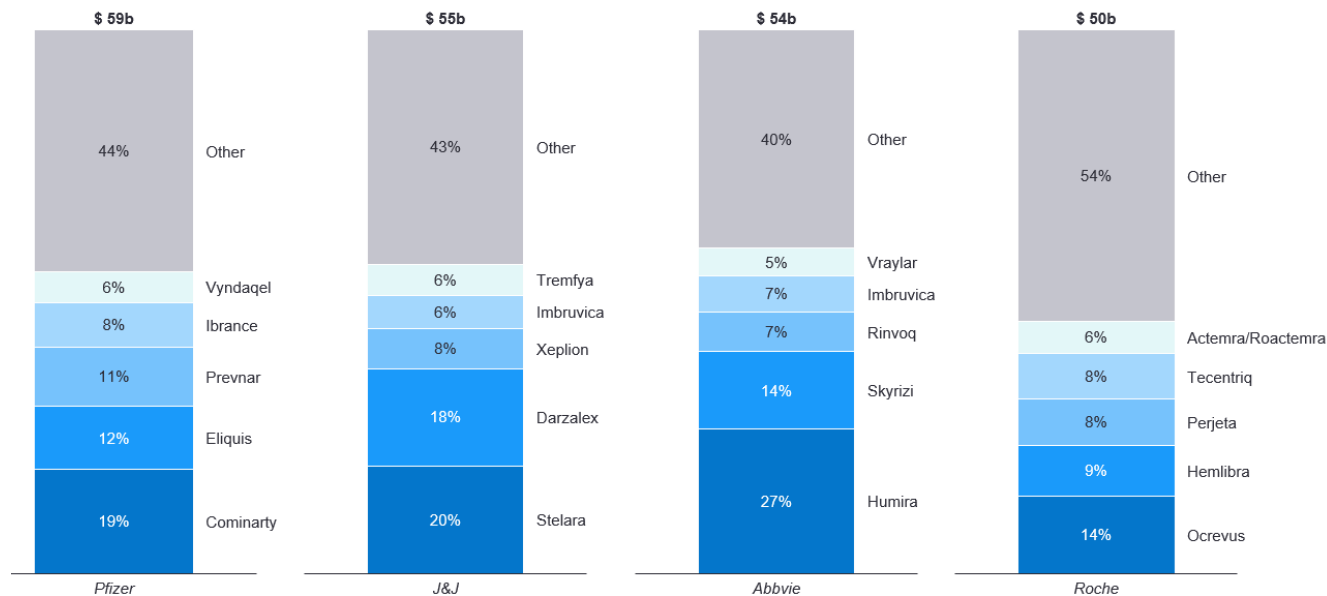


Figure 13 : Analyse du CA de Pfizer, J&J, Abbvie et Roche par médicament (2023) (33), (34), (35), (36), (37)

Pfizer, dont plus de la moitié du CA (56%) est détenu par les ventes du top 5 de ses médicaments commercialisés. On peut noter ici la proportion importante que représente Cominarty, vaccin contre le Covid, malgré que ce dernier ait enregistré une perte de 70% de son CA comparé à l'année précédente.

Le CA de J&J, excluant le segment Medtech, est également constitué à 57% par 5 des médicaments enregistrant les ventes les plus importantes. Stelara (ustekinumab) indiqué dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis, la maladie de Crohn, ou la rectocolite hémorragique, a atteint \$10,9 milliards USD de CA en 2023. Tremfya, également indiqué pour le traitement du psoriasis en plaques, enregistre une croissance de 18% avec \$3,15 milliards USD de CA en 2023.

Abbvie repose plus d'un quart (27%) de son CA sur un unique son médicament phare, Humira (adalimumab) indiqué dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques (la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, etc.) qui a généré plus de \$14,4 milliards USD en 2023. Deux nouveaux médicaments en

immunologie, Skyrizi (rizankizumab) et Rinvoq (upadacitinib), ont rapporté \$11,7 milliards USD en 2023, avec une croissance de leurs CA de plus de 50% comparée à l'année précédente.

Finalement Roche, seul laboratoire Suisse parmi les 4 précédents américains, totalise près de \$50 milliards USD de CA en 2023 dans sa division pharmaceutique (excluant la division diagnostique). Au sein de cette division, Ocrevus (ocrelizumab), traitement contre la sclérose en plaques est le produit le plus vendu en 2023 avec plus de \$7 milliards USD de CA, suivi de près par Hemlibra (emicizumab) avec \$4,6 milliards USD de CA, utilisé pour le traitement de l'hémophilie A.

Cette analyse préliminaire met en évidence l'enjeu crucial que représente la maximisation de la durée de commercialisation des médicaments.. En effet, la perte de CA de ces produits phares, les "blockbusters", a des répercussions significatives sur la santé financière de l'entreprise pharmaceutique concernée.

2- Dépendance aux blockbusters

(i) Les blockbusters en 2023

Un médicament dont le chiffre d'affaires dépasse 1 milliard de dollars par an est qualifié de blockbuster. Le modèle économique des entreprises pharmaceutiques repose largement sur ces médicaments générant l'essentiel de leurs revenus.

En 2023, on dénombre 152 médicaments enregistrant un CA supérieur à \$1 milliard USD. Ces derniers sont réparties au sein de 29 industries pharmaceutiques et se concentrent sur 12 aires thérapeutiques majeures avec une prédominance en oncologie, maladies métaboliques, immunologie, et maladies rares (*Figure 14*) :

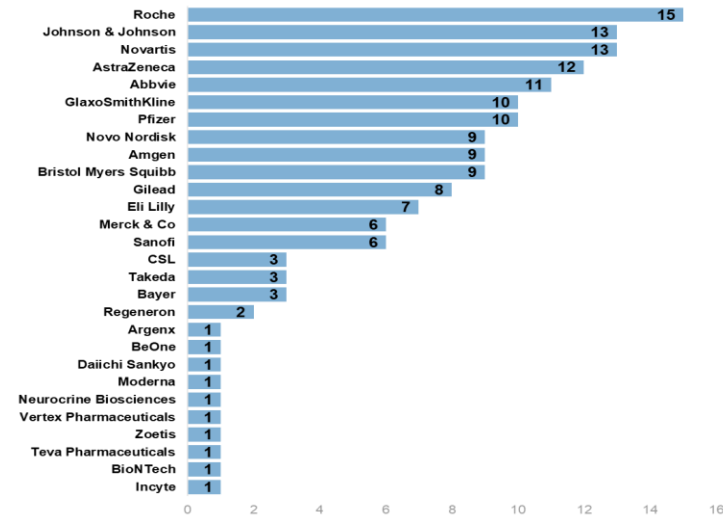


Figure 14 : Industries pharmaceutiques possédant un blockbuster (2023) (38)

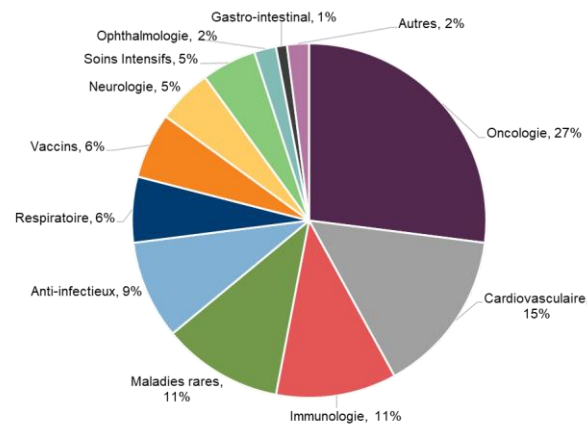


Figure 15 : Classification des blockbusters par aire thérapeutique (2023) (38)

Le panorama des blockbusters de 2023 montre un équilibre entre les médicaments biologiques et les petites molécules, avec une domination des biologiques parmi les médicaments générant le plus de CA (expliqué également par leur coût plus élevé). Cependant, l'industrie pharmaceutique a également observé une augmentation marquée de la popularité des médicaments anti-obésité, en particulier ceux dérivés de traitements antidiabétiques, tels que ceux développés par Novo Nordisk et Eli Lilly. Il est à noter que le traitement phare de Novo Nordisk, l'Ozempic, approuvé en 2017, est dans le top 3 des médicaments les plus vendus en 2023. Les médicaments oncologiques occupent une position prédominante, représentant un quart de l'ensemble des blockbusters (Figure 15). L'incidence croissante des cancers associée à la complexité des schémas thérapeutiques, notamment en raison de l'émergence de thérapies ciblées et d'immunothérapies, justifie en partie les coûts élevés des médicaments anticancéreux.

Ces traitements, souvent issus de recherches biomédicales intensives et de développements technologiques pointus, nécessitent des investissements considérables en recherche et développement, ce qui influe directement sur leur prix de vente.

La deuxième aire thérapeutique la plus représentée est celle des maladies métaboliques. La prévalence croissante du diabète, de l'obésité et des maladies cardiovasculaires associées justifie la forte demande pour des traitements tels que l'insuline et les médicaments ciblant les troubles métaboliques. Ces affections étant souvent chroniques, elles nécessitent des traitements à vie, ce qui favorise la pérennité des ventes et donc du CA.

Les autres médicaments à succès couvrent une gamme d'aires thérapeutiques, allant des maladies infectieuses aux troubles neurologiques, incluant des traitements pour la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer. On retrouve également des médicaments pour les maladies respiratoires, les maladies auto-immunes et les maladies rares, parmi d'autres indications.

(ii) Le top 10 des blockbusters en 2023

Parmi les 10 tops blockbusters en termes de CA en 2023, 70% perdront leur exclusivité d'ici 5 ans dont 2 dès 2023 (39) (1) (Figure 16).

	Produit	Laboratoire	Ventes (2023, \$B)	Année d'approbation	Expiration USA	Expiration EU
1	Keytruda	Merck	25.0	2014	2028	2031
2	Humira	Abbvie	14.4	2002	2023	-
3	Ozempic	Novo Nordisk	14.0	2017	2032	2031
4	Eliquis	BMS / Pfizer	12.9	2012	2026	2026
5	Dupixent	Sanofi / Regeneron	9.7	2017	2031	2029
6	Imbruvica	Abbvie / J&J	9.4	2013	2028	-
7	Stelara	J&J	9.4	2009	2023	2024
8	Biktarvy	Gilead	9.1	2018	2033	2033
9	Enbrel	Amgen	7.9	1998	2028	-
10	Ibrance	Pfizer	5.5	2015	2027	2028

Figure 16 : Analyse du top 10 des blockbusters et année d'expiration de leur brevet (2023) (39) (1)

La présente analyse met en lumière la dépendance prononcée des grandes entreprises pharmaceutiques vis-à-vis de quelques médicaments phares, les blockbusters, qui génèrent une part disproportionnée de leurs CA. Cette concentration du CA sur un portefeuille de médicaments

souligne l'importance critique pour ces entreprises de maximiser la durée de commercialisation de ces produits. En effet, la perte d'exclusivité des blockbusters menace directement la stabilité financière de ces sociétés. Avec 70% des blockbusters devant perdre leur brevet d'ici cinq ans, le phénomène du patent cliff apparaît comme un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique.

Partie 2 : Le “patent cliff”

A/ Comprendre le phénomène du patent cliff

1- Définition du patent cliff

(i) Des processus d’application distincts

Pour qu’un nouveau médicament obtienne l’autorisation de mise sur le marché, le fabricant doit soumettre une New Drug Application (NDA) à la FDA. En revanche, les fabricants de médicaments génériques utilisent une Abbreviated New Drug Application (ANDA). D’autre part, en ce qui concerne les produits biologiques, l’approbation repose sur les Biologics License Applications (BLAs) alors que les biosimilaires suivent un processus distinct appelé abbreviated Biologics License Application (aBLA).

Ces processus d’approbation diffèrent par l’étendue des données requises : Une NDA exige des informations exhaustives sur la sécurité, l’efficacité, la pharmacocinétique, les études cliniques et les méthodes de fabrication d’un nouveau médicament. Ce processus inclut des données originales pour démontrer la sûreté et l’efficacité du produit. À l’inverse, une ANDA requiert principalement des preuves de bioéquivalence au médicament de référence (princeps), sans nécessiter de nouvelles études cliniques ou toxicologiques, car elle s’appuie sur les données existantes du médicament déjà approuvé.

Parallèlement, la soumission d’une BLA implique un processus d’évaluation réglementaire complet pour un nouveau produit biologique, nécessitant des données précliniques et des études cliniques exhaustives. En contraste, une aBLA s’appuie sur un processus d’évaluation abrégé, centré sur la démonstration de la biosimilarité ou de l’interchangeabilité avec un produit biologique de référence, limitant ainsi les exigences en matière d’essais cliniques.

De plus, le coût de développement des génériques et des biosimilaires est nettement inférieur à celui du médicament princeps. En l’absence de protections réglementaires et de brevets, les fabricants de génériques sont en mesure de produire des copies de médicaments innovants à moindre coûts, et donc de les vendre à des prix considérablement inférieurs.

Les protections par brevet et l'exclusivité réglementaire constituent donc des mécanismes essentiels pour récompenser le risque pris par les innovateurs qui investissent dans la recherche. Sans ces incitations, les entreprises, les chercheurs et les investisseurs manqueraient de motivation pour engager les ressources financières et humaines nécessaires au développement de médicaments innovants.

Le phénomène de patent cliff survient lorsque les brevets et les protections d'exclusivité réglementaire d'un médicament arrivent à expiration, permettant ainsi aux fabricants de génériques et de biosimilaires d'entrer sur le marché avec des produits à moindre coût, entraînant une diminution des parts de marché du médicament de référence (40).

(ii) Des coûts de développement différents

Le développement d'un nouveau médicament et d'un générique suivent des étapes distinctes qui permettent de mieux comprendre la différence de coût. Le médicament soumettant une NDA engendre des coûts liés aux phases précliniques, cliniques et post-approbation, ainsi que le coût d'examen par la FDA. Comme mentionné précédemment, le coût de développement d'un médicament innovant est d'environ \$879 millions de dollars USD.

En comparaison, les coûts de développement d'un médicament générique sont constitués par le coût des études de bioéquivalence et les frais réglementaires (soumission de l'ANDA à la FDA). S'y ajoutent occasionnellement les coûts concernant les litiges liés au brevet pouvant parfois représenter jusqu'à 40% du coût, pour un coût total de \$1 à \$5 millions USD, donc bien inférieur au coût de développement des médicaments innovants (41).

Il en va de même pour les médicaments biologiques et leurs biosimilaires : Le coût de développement des médicaments biologiques s'estime à environ \$800 millions USD (42) alors que le coût de développement d'un biosimilaire peut se chiffrer entre \$100 et \$250 millions USD pour une durée de développement de 7 à 8 ans (43). Le delta en termes de coût de développement est donc plus intéressant pour un générique que pour un biosimilaire.

(iii) Un phénomène cyclique

L'industrie pharmaceutique repose sur un modèle économique intrinsèquement cyclique, caractérisé par des périodes de croissance suivies de phases de déclin brutal du CA, causées par l'expiration des brevets de ses médicaments phares. J.P. Garnier, ancien directeur général

de GlaxoSmithKline, illustre ce phénomène en décrivant l'industrie comme un « business model dans lequel vous avez la garantie de perdre votre CA tous les 10 à 12 ans » (44).

Le précédent phénomène de *patent cliff* a eu lieu en 2013, marquant l'une des périodes de pertes de CA les plus importantes pour l'industrie pharmaceutique. Cette année-là, des brevets couvrant plusieurs médicaments à succès ont expiré, exposant ainsi environ \$135 milliards USD de CA à la concurrence des génériques et des biosimilaires. Cette somme représentait alors environ 20% du CA mondial de l'industrie, soulignant l'ampleur des pertes financières subies par les grandes firmes pharmaceutiques. Ce cycle d'expirations de brevets exerce une pression considérable sur les entreprises pharmaceutiques, les incitant à trouver des moyens d'atténuer l'impact du *patent cliff*.

2 - Impact du *patent cliff*

(i) Des prévisions compliquées

Anticiper avec rigueur l'impact des expirations de brevets demeure un enjeu stratégique fondamental pour les entreprises pharmaceutiques. Ces expirations marquent souvent la transition brutale d'une situation de monopole lucratif, à une concurrence acharnée induite par l'introduction de génériques sur le marché. Toutefois, la prévision de ces dynamiques s'avère ardue, en raison de la complexité des paramètres à considérer et des incertitudes inhérentes à ces processus.

Les modèles de prédiction post-LOE (perte d'exclusivité) comme celui développé par Arthur D. Little permettent aux entreprises pharmaceutiques d'évaluer les risques et opportunités liés à la fin des brevets exclusifs (45) (*Figure 17*). Ce modèle repose sur quatre piliers principaux : l'attractivité commerciale du médicament, les protections juridiques et calendriers des brevets, la complexité de la chaîne d'approvisionnement et des exigences réglementaires, ainsi que les antécédents observés dans le domaine thérapeutique concerné. L'attractivité commerciale, par exemple, englobe des facteurs tels que la part de marché, le prix, le CA annuel, et la concurrence présente ou émergente. Les protections juridiques et calendriers des brevets analysent la durée et la solidité des brevets principaux et secondaires (comme les méthodes de fabrication ou excipients propriétaires) pour estimer le risque d'entrée des génériques. La complexité de la chaîne d'approvisionnement et les exigences réglementaires considèrent la difficulté de production et les contraintes post-commercialisation, comme des tests de qualité stricts ou des

exigences de surveillance des patients, qui peuvent limiter l'intérêt des concurrents. Enfin, les précédents dans le domaine thérapeutique s'intéressent à l'historique du secteur, notamment l'intérêt passé pour le développement de génériques dans ce domaine, l'utilisation de médicaments hors AMM et les comportements des prescripteurs et payeurs face à l'entrée de nouveaux traitements.

Ces éléments permettent d'estimer si un générique ou un biosimilaire aura un fort potentiel de pénétration dans le marché post-LOE.

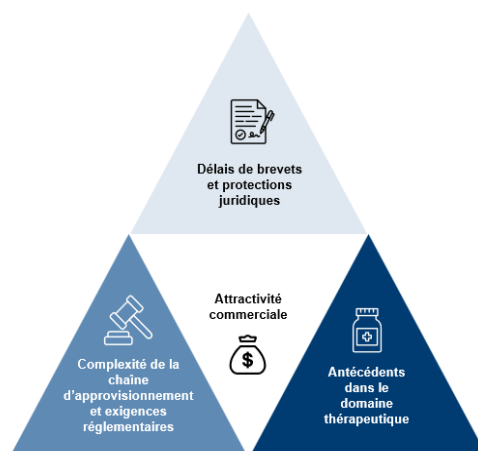


Figure 17 : Modèle de prédiction post-LOE (45)

Le modèle décrit trois scénarios possibles de marché post-LOE. Dans un scénario "tranquille", la perte d'exclusivité ne déclenche aucune réaction du marché, souvent en raison d'un potentiel commercial limité ou de changements dans le domaine thérapeutique. Aucun changement de revenu significatif n'est attendu suite à l'entrée de génériques ou biosimilaires. Dans un scénario "agité", la perte d'exclusivité n'entraîne pas de changement immédiat sur le marché. Cela peut s'expliquer par la complexité de fabrication des versions génériques ou biosimilaires ou par la présence de brevets associés efficaces. Le CA du médicament peut alors se maintenir un certain temps avant de décliner progressivement. Enfin, dans un scénario "tumultueux", la perte d'exclusivité provoque une forte réaction du marché, souvent due à un fort potentiel commercial et à de faibles barrières à l'entrée pour les versions génériques ou biosimilaires. Dans ce cas, une baisse rapide du CA du médicament est anticipée.

En intégrant ces prédictions dans leur stratégie, les entreprises peuvent mieux anticiper l'impact financier de la perte d'exclusivité d'un de leurs médicaments. (46) En effet, ces incertitudes ont des répercussions majeures sur la gestion financière et stratégique des entreprises

pharmaceutiques. Une estimation erronée peut entraîner des pertes de CA abruptes, notamment si les génériques arrivent plus tôt que prévu, et compromettre la capacité de ces entreprises à investir dans de nouvelles innovations pour compenser ces pertes. D'autre part, une surestimation de la durée d'exclusivité peut conduire à une allocation inefficace des ressources, retardant ainsi des initiatives de diversification ou de développement.

(ii) Un impact substantiel sur les prix et donc le CA

L'arrivée de médicaments génériques sur le marché entraîne généralement une baisse significative du prix des médicaments de marque. Selon une étude récente, les États-Unis enregistrent une réduction de prix pouvant atteindre 82% huit ans après la perte d'exclusivité d'un médicament (*Figure 49*) (47).

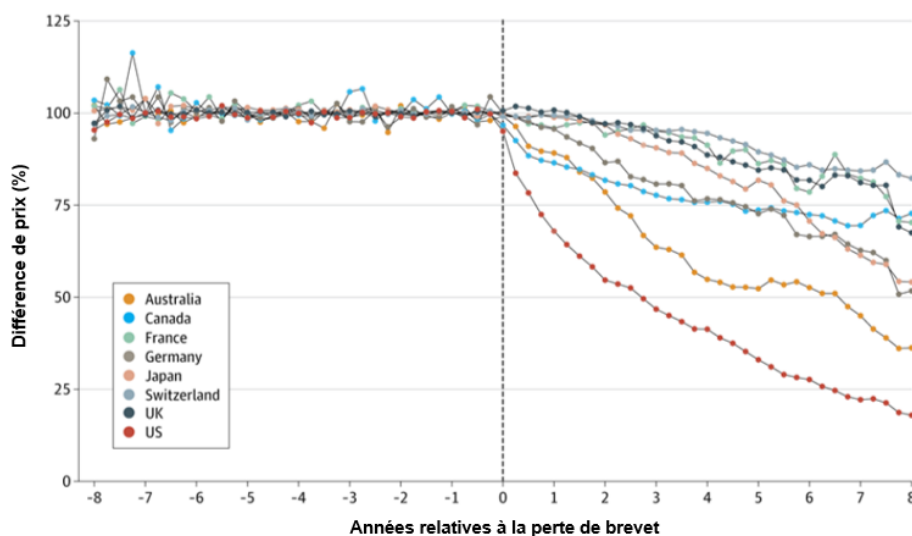


Figure 18 : Évolution du prix en fonction de l'année de perte d'exclusivité (47)

Cette diminution du prix est proportionnelle au nombre de génériques présents sur le marché pour ce médicament (48). Avec un seul générique, le prix peut diminuer de 39%; avec quatre concurrents, la baisse atteint environ 79%; et avec six ou plus, la réduction peut approcher 95%.

Les médicaments biologiques connaissent également des baisses de prix après l'introduction de biosimilaires, bien que ces réductions soient généralement moins prononcées que pour les médicaments chimiques. En moyenne, le prix des médicaments biologiques diminue de 25% après l'arrivée de biosimilaires sur le marché (49).

(iii) Un cercle vicieux

La perte d'exclusivité (LOE) d'un médicament entraîne une baisse significative du CA pour l'entreprise qui l'a développée, amplifiée par l'arrivée de génériques ou biosimilaires à moindre coût. Cette diminution des prix réduit directement les marges brutes, limitant la capacité de l'entreprise à réinvestir dans la recherche et développement. Or, l'innovation pharmaceutique nécessite des investissements massifs, avec des coûts de développement pouvant atteindre plus d'un milliard de dollars USD pour un seul médicament, combinés à un taux d'échec élevé dans les essais cliniques.

Ce manque d'innovation réduit ensuite les perspectives de génération de CA futurs, aggravant la dépendance aux produits matures dont la protection est ou sera bientôt expirée.

Ainsi, la gestion stratégique de la phase post-LOE devient essentielle pour maximiser la valeur résiduelle d'un médicament, soit par des stratégies de mitigation comme des extensions de brevet, soit par l'exploitation de nouveaux segments de marché, permettant d'échapper à ce cercle vicieux.

3- Le précédent patent cliff de 2010

(i) Impact du patent cliff

Le "*patent cliff*" de 2010 a eu un impact profond et mesurable sur l'industrie pharmaceutique, marquant une phase de pertes de CA massives dues à l'expiration simultanée des brevets de nombreux médicaments phares. Par exemple, Pfizer a enregistré une baisse de 60% du CA de son médicament Lipitor dans l'année suivant l'expiration de son brevet en 2011, représentant une chute de plusieurs milliards de dollars USD, passant de \$10,7 milliards USD de CA en 2010 à moins de \$3 milliards USD en 2012. Cette perte brutale a également affecté d'autres entreprises, AstraZeneca voyant également son CA chuter de 38% entre 2010 et 2012, tandis que Sanofi enregistre une baisse de 34% sur la même période (*Figure 19*).

Entreprise	% de revenus perdus à cause de l'expiration des brevets (2010-2012)
Pfizer	41
AstraZeneca	38
Sanofi	34
Bristol Myers Squibb	30
GlaxoSmithKline	23
Eli Lilly	22
Merck	22
Novartis	14

Figure 19 : Impact de la perte d'exclusivité de certains médicaments sur le CA des entreprises pharmaceutiques (Evaluate Pharna)

Ce phénomène a mis en évidence la vulnérabilité du modèle économique des *blockbusters*. Cette fragilité est accentuée par une baisse continue de l'efficacité de la recherche et développement (R&D). En effet, depuis 1950, le nombre de nouveaux médicaments approuvés par milliard de dollars USD investi en R&D a été divisé par deux environ tous les neuf ans (50).

Face à ces difficultés, l'industrie pharmaceutique a initialement répondu par une vague de consolidations, caractérisée par des fusions et acquisitions successives, dont certaines de très grande ampleur. En effet, le top 30 des entreprises pharmaceutiques existant en 1989 ont progressivement fusionné, réduisant leur nombre à seulement 9 en 2010. Par exemple, Pfizer a intégré plusieurs groupes majeurs tels que Agouron (1999; \$2.1b USD), Warner-Lambert (2000; \$90.2b USD), Pharmacia (2002; \$60b USD), Vicuron Pharmaceuticals (2005; \$1.9b USD), Wyeth (2009; \$68b USD), ainsi que King Pharmaceuticals (2010; \$3.6b USD).

Cette stratégie de consolidation reposait sur l'idée d'exploiter les synergies entre les partenaires pour réduire les coûts et le personnel, tout en optimisant les efforts de recherche et développement (R&D) par la combinaison de leurs portefeuilles de produits. Bien que cette approche ait initialement séduit les marchés financiers, ses avantages réels pour la création de valeur actionnariale se sont révélés décevants avec le recul (51). Plus préoccupant encore, l'augmentation significative des investissements en R&D qui a suivi n'a pas permis de générer une hausse proportionnelle du nombre de nouveaux médicaments approuvés. En 2008, J.P. Garnier, alors PDG de GSK, a même reconnu publiquement cet échec en matière d'innovation.

“Les dirigeants des grandes entreprises, y compris dans l'industrie pharmaceutique, ont à tort supposé que la R&D était extensible, qu'elle pouvait être industrialisée et pilotée par des indicateurs détaillés et l'automatisation. Le résultat global : une perte de responsabilité individuelle, de transparence et de la passion des scientifiques dans la recherche et le développement.”

Les profits générés par les médicaments à succès sont essentiels pour soutenir l'effort de recherche et développement (R&D). Cependant, si de nouveaux médicaments ne remplacent pas ceux à succès arrivant à expiration de brevet, il devient de plus en plus difficile de maintenir cet effort de R&D.

Face à cette crise, l'industrie a adopté deux stratégies majeures. La première a consisté à améliorer ses capacités d'innovation par le biais d'acquisitions ciblées, notamment dans le secteur de la biotechnologie. Par exemple, en 2009, Roche a acquis Genentech pour \$46,8 milliards USD, et Sanofi a racheté Genzyme pour \$20,1 milliards USD en 2011, afin de renforcer leurs portefeuilles de produits innovants et accéder à des traitements de pointe.

La seconde stratégie a reposé sur une réduction drastique des coûts opérationnels, combinant des économies directes par l'amélioration de l'efficacité, la rationalisation des portefeuilles et l'externalisation massive. Par exemple, entre 2000 et 2010, le secteur de la recherche pharmaceutique mondiale a vu disparaître environ 300 000 emplois, illustrant la profondeur des restructurations engagées (52).

(ii) Exemple notoire, le Lipitor

L'exemple de Lipitor, développé par Pfizer, illustre de manière significative les conséquences financières et les dynamiques de marché résultant de l'expiration d'un brevet dans l'industrie pharmaceutique.

Le principal actif du Lipitor, l'atorvastatine, appartient à la catégorie des statines, prescrites pour la réduction du taux de cholestérol et la prévention des pathologies cardiovasculaires (53). Ce médicament, par son mécanisme d'action, inhibe l'enzyme HMG-CoA réductase, responsable de la production de cholestérol dans le foie.

Commercialisé en 1997, Lipitor a été l'un des médicaments sur ordonnance le plus vendu au monde, dominant le marché des statines avec 44% des parts de marché et un pic de ventes

s'élevant à \$13 milliards USD en 2006 (54). Lipitor a généré pour Pfizer un revenu annuel moyen de \$8 milliards USD, totalisant plus de \$132 milliards USD sur les 16 années de protection par brevet, représentant plus d'un quart (27%) du CA total de Pfizer en 2006 (*Figure 20*).

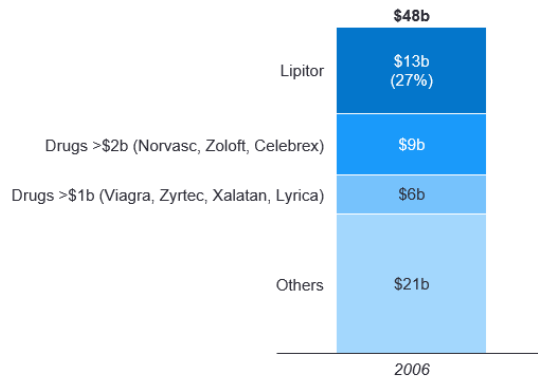


Figure 20 : CA

de Pfizer (2006;\$b) (55)

Suite à novembre

l'expiration du brevet en 2011 et à l'arrivée du premier

produit générique quelques mois après (mai 2012), une baisse significative du CA de Lipitor a été enregistrée, illustrant l'impact lié à l'expiration des protections brevetées. Ainsi, les ventes globales de Lipitor ont enregistré une chute notable, passant de \$9,6 milliards USD en 2011 à \$3,9 milliards USD en 2012. L'expiration du brevet a ouvert la voie à la concurrence des génériques, entraînant une chute significative du CA de Lipitor, d'environ 59% en seulement un an (56). Cette perte d'exclusivité impacta considérablement Pfizer, enregistrant une baisse de CA de 10% en 2012 (*Figure 21*).

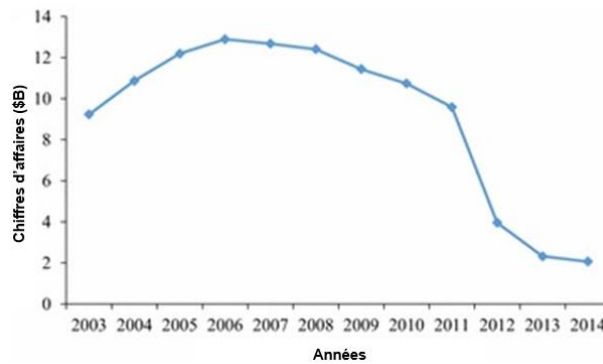


Figure 21 : Evolution du CA de Lipitor (2003-2014;\$b) (56)

Cet exemple illustre clairement l'impact financier du phénomène de patent cliff pour les industries pharmaceutiques.

B/ Patent cliff 2023-2028

1- Un phénomène ni isolé ni mineur

Malgré la cyclicité du phénomène, le patent cliff attendu dans les prochaines années surpassera tous les précédents. En effet, plus de \$300 milliards USD de ventes de médicaments sont exposés au risque d'expiration de brevet entre 2023 et 2028 (4). Les ventes à risque quantifient le CA susceptible d'être perdu par les laboratoires pharmaceutiques une fois que les médicaments perdent leur protection. Le pic est attendu en 2028, avec plus de \$100 milliards USD de ventes à risque, représentant 7% des ventes mondiales cette année-là, pour un marché total de \$1,6 trillion USD (57). Ce sommet est largement attribué à la perte d'exclusivité de quatre blockbusters majeurs : Keytruda de Merck indiqué dans le traitement des cancers, notamment le mélanome et le cancer du poumon, Opdivo de BMS/Pfizer utilisé pour traiter divers cancers tels que le cancer du rein et le cancer du poumon, Eliquis de Pfizer prescrit pour prévenir les accidents thromboemboliques et Trulicity d'Eli Lilly utilisé dans le traitement du diabète de type 2 (58) (Figure 22; 23; 24).

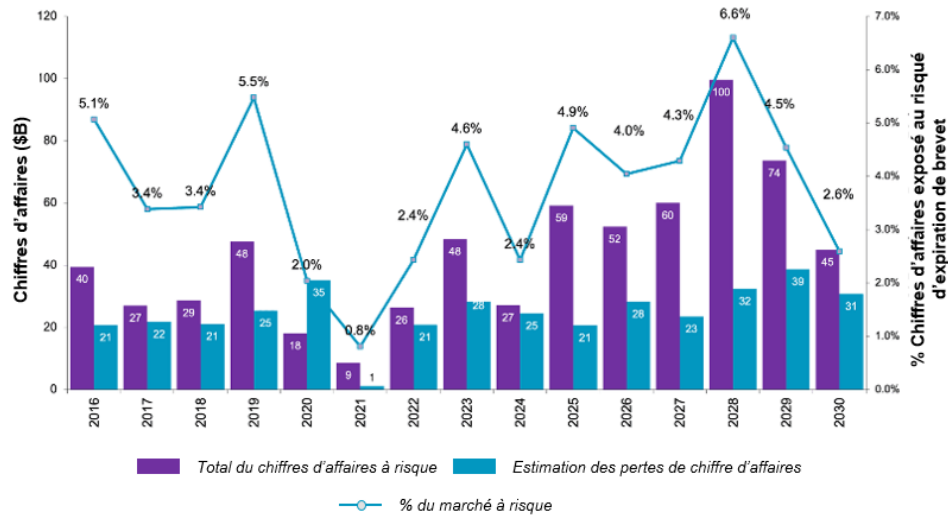


Figure 22 : Ventes mondiales menacées par l'expiration des brevets (2016-2030) (58)

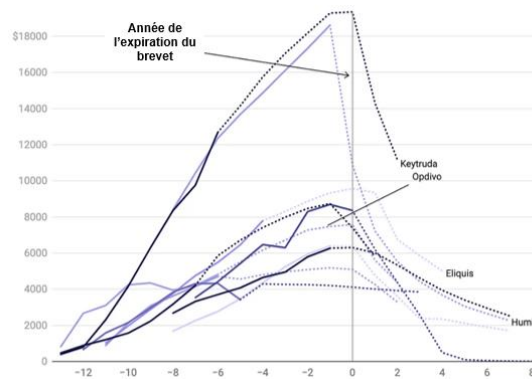


Figure 23 : Projection du CA annuels aux US à partir de la date d'expiration du brevet principal, fixée à l'année 0 (59)

	% du chiffre d'affaires exposé à l'arrivée des génériques / biosimilaires		
	2021	2025	2030
Bristol Myers Squibb	71%	73%	37%
Amgen	57%	58%	40%
Merck	49%	48%	28%
Johnson & Johnson	23%	21%	7%
Abbvie	45%	20%	5%
Pfizer	38%	39%	10%
Eli Lilly	30%	35%	12%

Figure 24 : Pourcentage du portefeuille confronté à la concurrence des génériques/biosimilaires par entreprise (2021-2030;%) (60)

2- Un patent cliff distinct

Le *patent cliff* actuel présente des caractéristiques distinctes par rapport aux vagues précédentes, influencées par plusieurs dynamiques spécifiques du marché et des régulations récentes.

(i) Diversification des pertes d'exclusivité dans toutes les aires thérapeutiques

Les pertes d'exclusivité des blockbusters sont réparties dans de nombreuses aires thérapeutiques, avec un impact plus prononcé en oncologie représentant plus 44% CA à risque d'ici les 4 prochaines années (38) (*Figure 25*) :

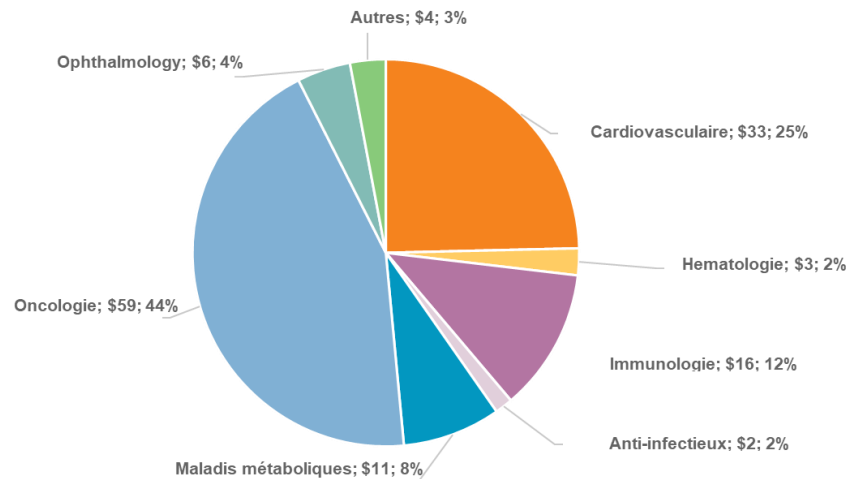


Figure 25: Proportion du CA des blockbusters sujets à une perte d'exclusivité d'ici 4 ans, par aire thérapeutique (\$b). (38)

(ii) Augmentation des approbations de médicaments

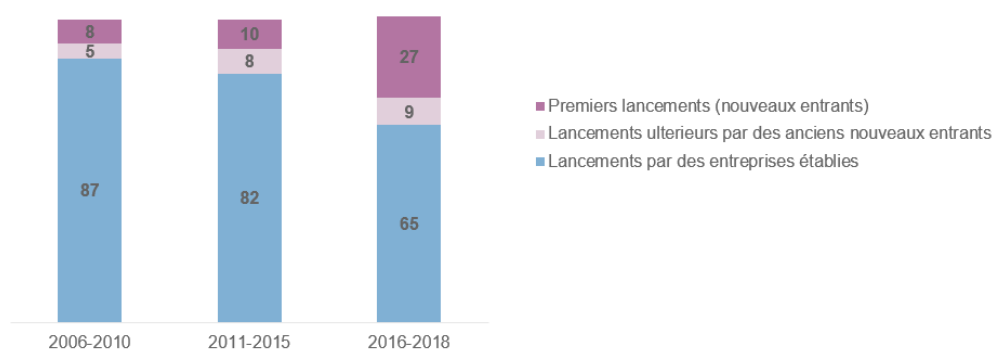
La FDA et d'autres agences de régulation ont considérablement accéléré le processus d'approbation des médicaments au cours de la dernière décennie. Le nombre de nouvelles entités moléculaires (NMEs) approuvées par la FDA a triplé entre 2006 et 2018, grâce à des initiatives visant à réduire les délais de revue et à introduire des voies accélérées pour les médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Cette augmentation a permis un renouvellement plus rapide du portefeuille de médicaments, mais a aussi intensifié la concurrence

sur le marché, car de nouveaux traitements viennent plus rapidement remplacer les anciens blockbusters (61).

Figure 26 : Nombre de nouvelles entités moléculaires par période et par type d'entreprise (61)

(iii) Montée des biotechs dans l'innovation

Parallèlement à cette augmentation des approbations, un changement structurel est observé dans l'origine des innovations. Entre 2016 et 2018, 27% des médicaments nouvellement



approuvés provenaient de biotechnologies, contre seulement 8% sur la période 2006-2010. Ces entreprises plus agiles, souvent spécialisées dans des technologies de pointe comme les thérapies géniques ou cellulaires, ont contribué à dynamiser l'innovation pharmaceutique. En revanche, cette montée des biotechs a entraîné une dépendance accrue des big pharma aux acquisitions et collaborations pour maintenir la compétitivité de leur portefeuille.

(iv) Simplification des portefeuilles des grandes pharma

Face à l'évolution du marché, les grandes entreprises ont adopté une stratégie de recentrage, cédant leurs divisions OTC (médicaments en vente libre) et santé grand public. Par exemple, Sanofi a vendu Opella, sa branche de santé grand public, pour se concentrer sur des aires thérapeutiques plus spécialisées. Cette stratégie de concentration permet d'optimiser l'investissement en R&D, mais expose davantage les entreprises à des pertes majeures de CA lors de l'expiration des brevets clés.

(v) Renforcement des réglementations sur les prix

Le contexte réglementaire s'est nettement durci, des réformes telles que l'*Inflation Reduction Act* (IRA) aux États-Unis et la législation européenne sur le contrôle des prix ont introduit des mesures

visant à limiter le coût des médicaments. Cela inclut la négociation directe des prix pour certains traitements par les programmes publics comme Medicare, ce qui pourrait réduire le CA post-LOE pour les entreprises concernées. Par exemple, les prévisions indiquent une baisse de 10 à 15% du CA net pour plusieurs grandes entreprises pharmaceutiques à partir de 2026-2028, lorsque de nombreux médicaments majeurs perdront leur exclusivité (62).

(vi) Incitation à l'utilisation des génériques

Les politiques de santé publique encouragent de plus en plus l'utilisation des génériques et biosimilaires pour limiter les dépenses de santé. Aux États-Unis, le taux de substitution par des génériques dépasse aujourd'hui 90% pour certains médicaments, accentuant la pression sur le CA des produits de marque après l'expiration des brevets.

(vii) Prévalence des biosimilaires

Une caractéristique clé du patent cliff actuel est la prépondérance des médicaments biologiques, représentant 60% des blockbusters perdant leur exclusivité d'ici 2028 (*Figure 27*).

	Produit	Entreprise	Année d'expiration du brevet (US)	Type de médicament	Chiffres d'affaires en 2023 (\$B)	Aire Thérapeutique
1	Keytruda	Merck	2028	Biologique	25.0	Oncologie
2	Humira	Abbvie	2023	Biologique	14.4	Immunologie
3	Eliquis	BMS / Pfizer	2026	Petite molécule	12.2	Cardiologie
4	Stelara	J&J	2023	Biologique	10.9	Immunologie
5	Eylea	Regeneron / Bayer	2027	Biologique	9.4	Ophthalmologie
9	Opdivo	BMS	2028	Biologique	9.0	Oncologie
7	Ocrevus	Roche	2028	Biologique	7.1	Neurologie
8	Prevnar	Pfizer	2026	Vaccin	6.4	Anti-infectieux
9	Ibrance	Pfizer	2027	Petite molécule	4.8	Oncologie
10	Enbrel	Amgen	2028	Biologique	3.7	Immunologie

Figure 27 : Top 10 des blockbusters perdant leur période d'exclusivité (2023-2028) (63)

En comparaison, le précédent patent cliff de 2011 concernait majoritairement des petites molécules, plus simples à répliquer. Le graphique ci-après illustre cette différence : les biosimilaires affichent une réduction de prix limitée (13 à 23%), tandis que les génériques de

petites molécules atteignent des réductions allant jusqu'à 79% avec une compétition plus étendue.

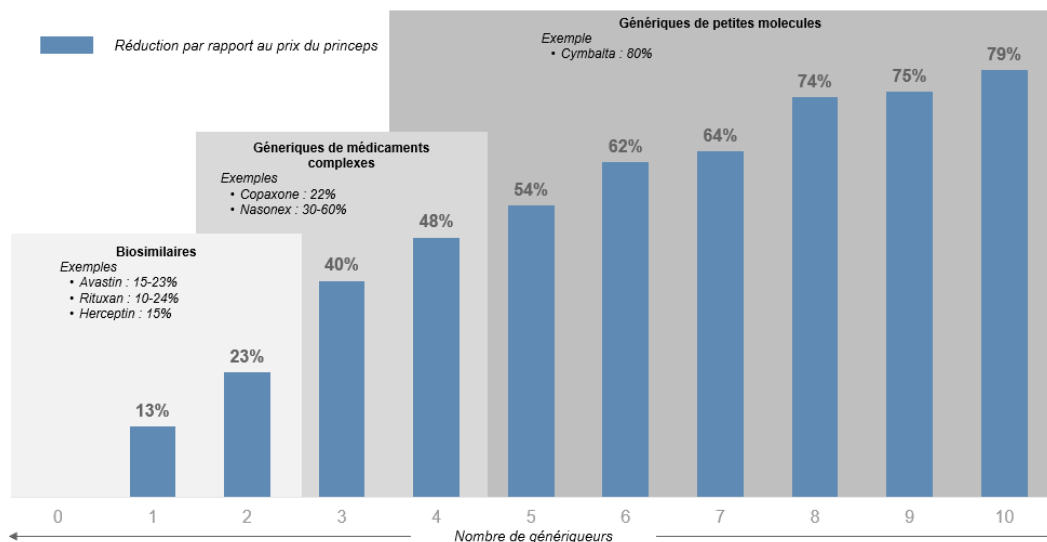


Figure 28 : Réduction du prix relatif du générique par rapport au produit d'origine en fonction du nombre de génériqueurs entrant sur le marché au moment de la perte de l'exclusivité (64)

Ainsi, l'impact de ce patent cliff, bien que substantiel en termes de CA à risque est à nuancer au vu de la part importante de biologiques.

3- Définition du scope d'étude

Bien que ce phénomène concerne tous les produits commercialisés par les big pharma, indépendamment du CA rapporté, l'attention se portera exclusivement sur le patent cliff associé aux médicaments blockbusters, qui jouent un rôle prépondérant dans le CA des sociétés pharmaceutiques. L'impact significatif de la perte de brevet sur ces médicaments rend les stratégies de mitigation particulièrement pertinentes et cruciales pour la santé financière des entreprises concernées.

Le phénomène de patent cliff ne concernant que les pertes de protection brevetée des médicaments novateurs, il sera exclu du champ d'analyse les entreprises spécialisées dans le développement et la commercialisation de versions génériques.

Partie 3 : Stratégies de mitigation : Etude de cas Humira

A/ Introduction

L'industrie pharmaceutique dispose de plusieurs stratégies légales, financières et scientifiques lui permettant de mitiger la chute brutale de son CA suite à la perte d'exclusivité d'un de ses médicaments phares. Elles seront décrites dans cette partie, agrémentées d'une étude de cas sur Humira, permettant d'illustrer et de mieux comprendre l'objectif et la portée de chacune de ces stratégies. Celles-ci seront présentées de manière chronologique, en suivant le processus de développement du médicament.

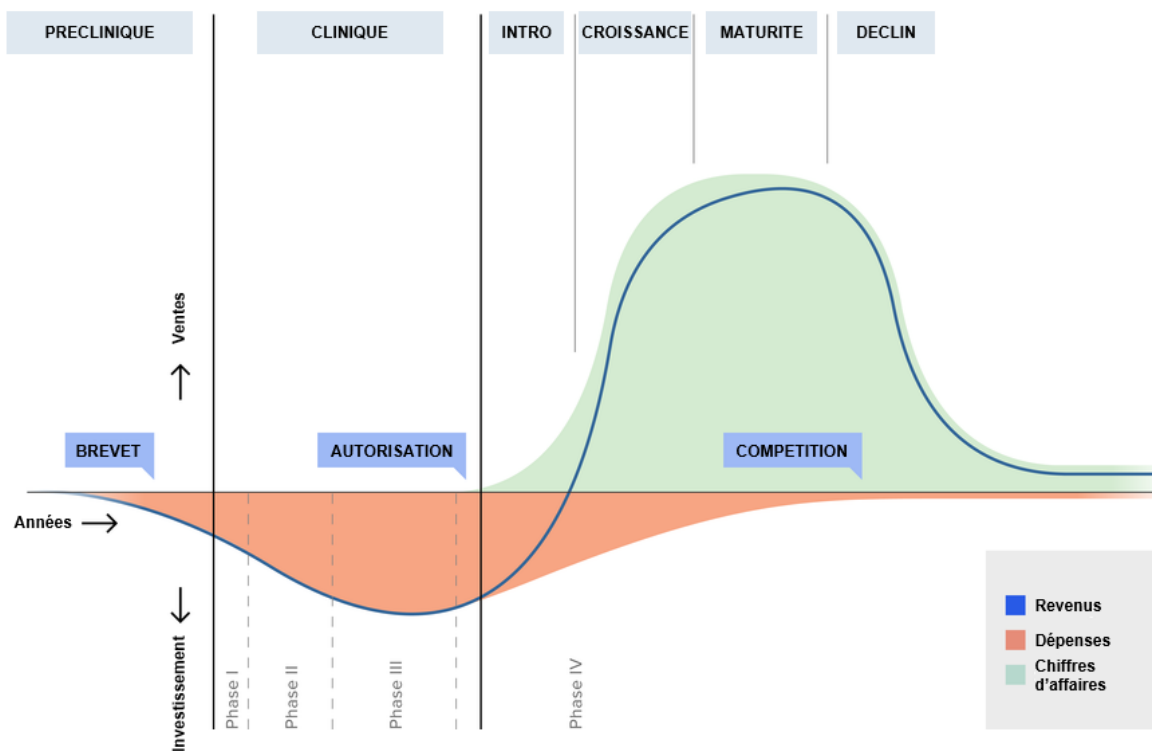


Figure 29 : Cycle de vie du médicament et flux financiers (65)

Cette représentation temporelle de la rentabilité illustre les coûts (en orange) et le CA (en vert) ayant lieu au cours du développement d'un médicament. Les principales étapes, telles que le dépôt du brevet, l'approbation de la demande de mise sur le marché par les autorités de santé, ainsi que l'arrivée des médicaments génériques, coïncident avec les variations observées de la rentabilité.

L'industrie pharmaceutique dispose de plusieurs leviers d'action, qui peuvent être classés en trois catégories :

- Les stratégies de diminution des coûts
- Les stratégies d'augmentation du CA avant et après l'arrivée des génériques
- Les stratégies de prolongation de la période d'exclusivité en retardant l'entrée des génériques

Nous étudierons une à une ces différentes stratégies en les illustrant par l'exemple d'Humira, décrit ci-dessous :

B/ Humira

1- Présentation générale

Humira, développé par AbbVie, est l'un des médicaments les plus emblématiques de l'industrie pharmaceutique. Commercialisé pour la première fois en 2002, il s'est rapidement imposé comme une référence thérapeutique dans le traitement de plusieurs maladies auto-immunes chroniques. Initialement approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, son utilisation a été

étendue de manière progressive, dans le cadre d'une stratégie rigoureuse de gestion du cycle de vie du médicament. Le médicament a ainsi obtenu des autorisations pour un total de neuf indications, incluant entre autres la polyarthrite psoriasique en 2005 et la maladie de Crohn chez l'adulte en 2007 (66) (Figure 30).

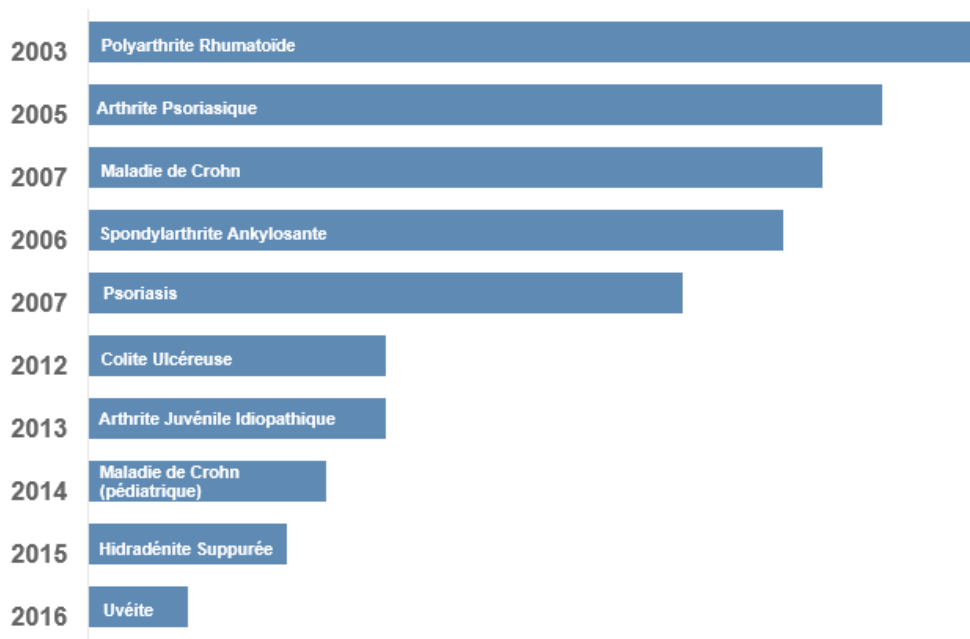


Figure 30 : Indications traitées par Humira et année d'autorisation en Europe (67)

S'agissant d'un traitement non curatif pour des maladies chroniques à forte prévalence, Humira s'inscrit durablement dans le champ thérapeutique des maladies auto-immunes.

(i) Contexte scientifique : La genèse d'un médicament innovant

Le développement d'Humira est l'aboutissement d'une série d'avancées scientifiques majeures. Dans les années 1970, César Milstein et Georges Köhler (Prix Nobel de médecine) ont découvert les anticorps monoclonaux. Toutefois, les anticorps d'origine animale provoquaient des réactions immunitaires chez l'humain, limitant leur utilisation clinique. C'est dans les années 1990 que Greg Winter, au MRC-LMB (Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology), a introduit la technique du phage display (68).

Le phage display repose sur l'utilisation de virus bactériens (phages) pour exprimer de vastes bibliothèques de fragments d'anticorps humains. Cette technologie permet de sélectionner des anticorps spécifiques capables de se lier à une cible thérapeutique avec une très grande affinité.

Dans le cadre de Humira, l'objectif était de produire un anticorps ciblant le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), une protéine clé impliquée dans les réponses inflammatoires.

En 1996, la société Cambridge Antibody Technology (CAT) produit adalimumab grâce à cette technologie. Ce dernier est devenu le premier anticorps monoclonal humain à être approuvé pour un usage clinique en 2002, sous le nom commercial d'Humira. L'anticorps se lie spécifiquement au TNF- α , inhibant ainsi les processus inflammatoires responsables de diverses maladies auto-immunes.

Cette innovation représente une avancée technologique majeure, tant par sa conception que par son impact thérapeutique. Humira a non seulement transformé le traitement de maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, mais il a aussi ouvert la voie à une nouvelle génération de traitements biotechnologiques basés sur des anticorps monoclonaux.

(ii) Contexte économique

En termes de succès commercial, Humira est le médicament le plus vendu dans le monde depuis plusieurs années avec près de \$200 milliards USD de ventes (69). À son apogée en 2018, les ventes mondiales d'Humira ont frôlé les \$20 milliards USD, représentant plus de 60% du CA total d'AbbVie cette année-là.

Humira est le principal moteur du CA d'AbbVie, représentant en moyenne plus de 60% des ventes totales de la société entre 2014 et 2018. Durant ces années, le modèle économique d'AbbVie reposait ainsi largement sur Humira, exacerbant les risques liés à l'expiration du brevet, notamment avec l'arrivée des biosimilaires.

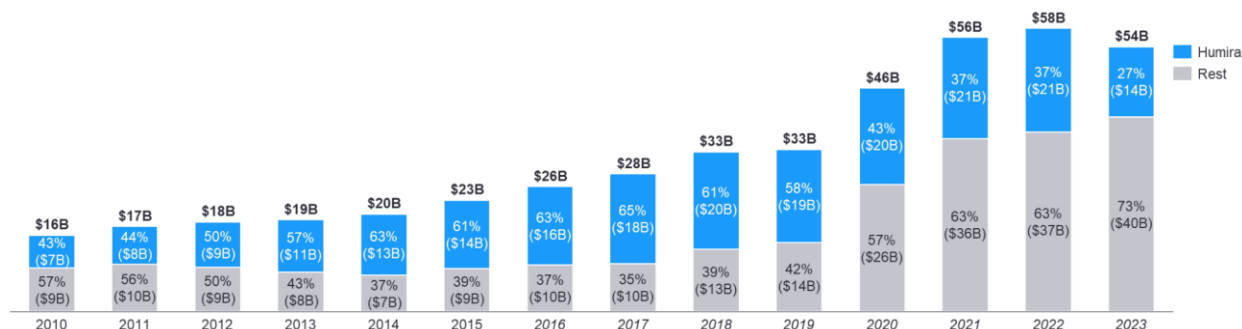


Figure 31 : CA d'AbbVie et proportion du CA d'Humira (2010-2023; \$b) - Rapports Annuels D'AbbVie

Cette concentration des revenus sur un seul produit a posé des défis majeurs pour AbbVie. Les analystes et investisseurs ont exprimé des inquiétudes quant à la capacité de l'entreprise à maintenir sa rentabilité après l'expiration du brevet d'Humira. En réponse, AbbVie a dû adapter ses stratégies à long terme, en développant des stratégies de mitigation du phénomène du patent cliff.

2- Impact du patent cliff d'Humira pour Abbvie

(i) Caractéristiques du brevet et expiration

Le brevet initial d'Humira a été déposé en 1994 par Abbott Laboratories, avant la scission de l'entreprise en 2013, qui a conduit à la création d'Abbvie, désormais responsable de la commercialisation du médicament. Conformément aux réglementations en vigueur aux États-Unis et en Europe, le brevet sur la molécule confère une protection standard de 20 ans. Toutefois, Humira bénéficie encore d'une exclusivité commerciale prolongée aux États-Unis, excédant cette période réglementaire, principalement en raison de stratégies de protection par brevets secondaires. Abbvie a déposé plus de 257 brevets et en a obtenu 130 aux États-Unis. En revanche, en Europe, l'entreprise n'a obtenu que six brevets sur les 63 déposés, ce qui a permis l'entrée de biosimilaires à moindre coût dès 2018, entraînant une réduction de 70% du prix du médicament en six mois (70).

(ii) Spécificités du médicament biologique

La molécule d'adalimumab est un anticorps monoclonal, produit par des cellules vivantes, ce qui rend sa reproduction par des concurrents plus difficile et plus coûteuse.

Le premier biosimilaire d'Humira, Amjevita (Amgen) est entré sur le marché en janvier 2023. Une étude réalisée tous les trimestres par Samsung Bioepis nous indique l'apparition graduelle de biosimilaires et l'évolution de leur part de marché dans le temps. Ainsi, le dernier rapport de Q3 2024 nous indique la présence de 10 biosimilaires, proposant des prix jusqu'à 85% inférieurs à ceux d'Humira. Malgré cela, ces derniers ne représentent que 18% des parts de marché du médicament.

(iii) Chiffres clés et impact financier immédiat

L'expiration du brevet d'Humira a eu un impact immédiat sur le CA d'AbbVie. En Europe, la mise sur le marché des biosimilaires dès 2018 a entraîné une baisse rapide des ventes d'Humira dans cette région. Entre 2018 et 2020, le CA d'Humira en Europe a chuté de plus de 30% en raison de la concurrence accrue.

Aux États-Unis, où AbbVie a réussi à retarder l'entrée des biosimilaires jusqu'en 2023, la situation a été plus favorable. Cependant, les analystes prévoient une chute importante du CA à partir de 2023, avec des pertes annuelles estimées à plus de 30%, selon l'outil Evaluate Pharma.

La forte dépendance d'AbbVie à Humira a mis l'entreprise dans une position difficile. En 2019, Humira représentait encore 58% du CA total d'AbbVie, ce qui signifie que la perte de sa prédominance sur le marché devait être compensée par d'autres produits développés en interne ou par des stratégies d'acquisition.

En réponse à cette menace, AbbVie a cherché à diversifier son portefeuille en développant des médicaments comme Rinvoq et Skyrizi, qui ciblent également des maladies inflammatoires. Ces médicaments ont montré des résultats prometteurs, avec un CA combiné de \$4,6 milliards USD en 2022, mais ces chiffres restent bien inférieurs au CA généré par Humira.

L'anticipation de la chute du CA d'Humira a également affecté les marchés financiers. AbbVie a subi une baisse de valorisation boursière à plusieurs reprises en raison des prévisions de perte de parts de marché d'Humira. Pour compenser la perte de CA, l'entreprise a réalisé des acquisitions stratégiques majeures, notamment le rachat d'Allergan pour \$63 milliards USD en 2019, une initiative destinée à renforcer son portefeuille dans d'autres domaines thérapeutiques comme l'esthétique médicale et l'ophtalmologie.

3- Humira, un exemple pertinent

Humira constitue un exemple emblématique du *patent cliff* dans l'industrie pharmaceutique. Son succès commercial massif et son monopole prolongé sur le marché en font un cas d'école pour comprendre les stratégies mises en place par les entreprises pharmaceutiques afin d'éviter les pertes de CA de leurs blockbusters suite à l'expiration de leurs brevets.

En effet, bien que le brevet principal d'Humira ait expiré en 2018, la société a maintenu une exclusivité commerciale prolongée jusqu'en 2023 aux États-Unis, retardant l'entrée des biosimilaires. En plus de la conservation de son monopole, AbbVie a réussi à maintenir un CA substantiel malgré la commercialisation d'une dizaine de biosimilaires, et alors que plus de 50 sont actuellement en développement, montrant l'intérêt massif du marché pour capturer une part de ce segment lucratif.

Ainsi, ce cas d'étude est particulièrement pertinent pour analyser les stratégies de mitigation du patent cliff, car il démontre comment une combinaison de stratégies peut retarder la perte de CA malgré l'expiration des brevets.

C/ Les stratégies de mitigation du phénomène du patent cliff

1- Introduction

Nous nous appuierons sur le cycle de vie du médicament pour identifier les différentes stratégies de mitigation. Ces stratégies se répartissent en trois grandes catégories :

- Les stratégies de diminution des coûts
- Les stratégies d'augmentation du CA avant et après l'arrivée des génériques
- Les stratégies de prolongation de la période d'exclusivité en retardant l'entrée des génériques

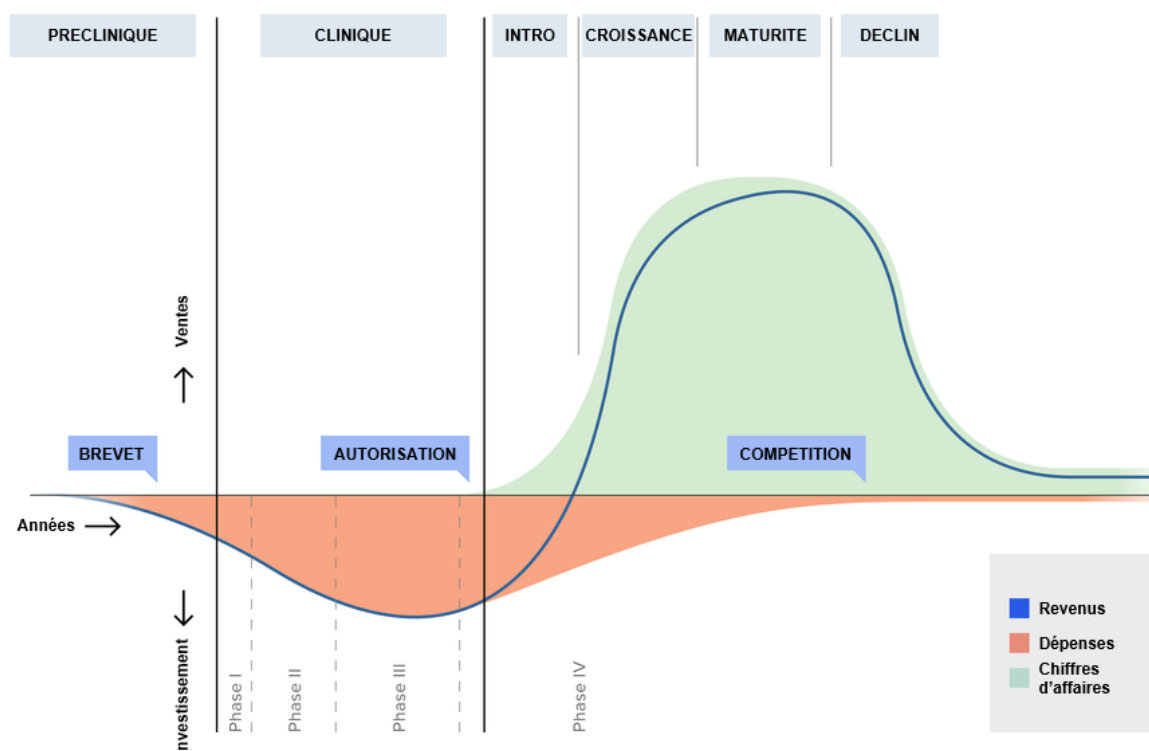


Figure 29 : Cycle de vie du médicament et flux financiers (65)

2- Les stratégies de diminution des coûts

(i) Coûts de développement

Le phénomène du patent cliff impose aux entreprises pharmaceutiques des pressions financières considérables, nécessitant des stratégies innovantes pour atténuer ses effets. Parmi ces stratégies, la gestion des coûts de développement joue un rôle clé.

La rationalisation des processus de R&D vise à améliorer l'efficacité des efforts de recherche en réduisant les redondances et en maximisant l'utilisation des ressources internes. Dans un contexte où les entreprises pharmaceutiques sont confrontées à des contraintes budgétaires accrues en raison du patent cliff, cette stratégie consiste à revoir les processus de sélection des molécules candidates pour privilégier celles présentant le meilleur rapport potentiel/risque. Elle inclut également l'intégration de technologies avancées, comme l'intelligence artificielle et la modélisation informatique, afin de prédire plus rapidement et plus précisément les propriétés pharmacologiques des composés. Ces innovations réduisent le taux d'échec au stade préclinique

et clinique, limitant ainsi les dépenses inutiles tout en accélérant le développement de nouveaux produits.

L'externalisation représente une solution de choix pour alléger les coûts de R&D tout en bénéficiant d'une expertise spécialisée. Collaborer avec des organisations de recherche sous contrat (CRO) permet aux entreprises pharmaceutiques de déléguer des étapes spécifiques, comme les études précliniques ou les essais cliniques, à des structures déjà équipées en infrastructures et en personnel qualifié. Par ailleurs, les partenariats stratégiques, notamment avec des startups ou des laboratoires universitaires, offrent l'opportunité de mutualiser les ressources et de partager les risques financiers liés au développement. Ces alliances permettent aux entreprises de se concentrer sur leurs compétences de base tout en élargissant leur pipeline de produits de manière rentable, contribuant ainsi à compenser les pertes de CA dues à la chute des brevets.

L'optimisation des essais cliniques est une approche clé pour réduire les coûts et les délais liés au développement des médicaments. Les designs adaptatifs, par exemple, permettent de modifier les paramètres d'un essai en temps réel, en fonction des données accumulées, sans compromettre son intégrité statistique. Cette flexibilité réduit le nombre de patients nécessaires et améliore l'efficacité globale de l'étude. De plus, les essais virtuels, qui utilisent des technologies numériques pour recruter des participants, collecter des données à distance et surveiller les patients, minimisent les coûts logistiques tout en élargissant l'accès à des populations diversifiées, sans avoir besoin de s'étendre à de nouveaux centres d'investigation clinique. Ces approches innovantes non seulement accélèrent la validation des nouveaux produits, mais réduisent également les dépenses globales de développement, offrant ainsi une réponse viable aux défis financiers posés par le patent cliff.

(ii) Coûts de commercialisation

La réduction des coûts de commercialisation est essentielle pour renforcer la compétitivité des entreprises pharmaceutiques. Elle repose sur des stratégies clés telles que l'optimisation des chaînes d'approvisionnement, l'utilisation de technologies numériques pour le marketing et la vente, ainsi que l'automatisation des processus de distribution. Ces approches permettent de limiter les dépenses tout en améliorant l'efficacité globale des opérations.

L'optimisation des chaînes d'approvisionnement vise à réduire les coûts en améliorant l'efficacité logistique et la gestion des stocks. En intégrant des technologies avancées, comme la blockchain

ou l'analyse prédictive, les entreprises peuvent renforcer la traçabilité des produits, réduire les pertes et ajuster les niveaux de stocks en fonction de la demande réelle. La centralisation des centres de distribution ou l'adoption de modèles « just-in-time » permet également de limiter les dépenses liées au stockage excessif et au transport, tout en améliorant la rapidité des livraisons.

Les technologies numériques offrent des outils performants pour moderniser les stratégies marketing et commerciales tout en réduisant les coûts. Grâce à des campagnes ciblées sur les réseaux sociaux, des visites virtuelles des représentants médicaux ou des plateformes éducatives interactives, les entreprises peuvent atteindre efficacement les professionnels de santé et les patients. Ces approches permettent d'adapter les messages aux besoins spécifiques des audiences tout en diminuant les dépenses publicitaires traditionnelles, renforçant ainsi la visibilité et l'impact des produits.

L'automatisation des processus de distribution constitue une solution essentielle pour limiter les dépenses opérationnelles tout en augmentant l'efficacité. L'introduction de robots dans les entrepôts, combinée à des systèmes de gestion des stocks automatisés et des outils de suivi en temps réel, réduit les erreurs humaines et les coûts liés à la main-d'œuvre. Par ailleurs, des logiciels d'optimisation logistique permettent de planifier les itinéraires les plus efficaces, diminuant ainsi les coûts de transport. Ces initiatives renforcent non seulement la rentabilité mais également la capacité à répondre rapidement aux variations de la demande.

(iii) Coûts liés à la force de vente

Dans un contexte où la maîtrise des dépenses est cruciale, l'optimisation des coûts liés à la force de vente représente un levier stratégique pour les entreprises pharmaceutiques. Cette optimisation repose sur des approches innovantes qui allient réduction des équipes physiques, concentration sur des segments rentables et recours à des partenariats de distribution.

La transition des équipes de vente physique vers des canaux digitaux permet de diminuer significativement les coûts opérationnels tout en atteignant efficacement les professionnels de santé. Les représentants médicaux numériques utilisent des outils tels que les plateformes interactives, les webinaires et les visites virtuelles pour promouvoir les produits, ce qui réduit les dépenses liées aux déplacements et à la logistique. De plus, les données analytiques issues de ces interactions permettent de personnaliser les approches, augmentant ainsi leur efficacité. Cette évolution répond également à une tendance croissante des professionnels de santé à privilégier des canaux digitaux pour leurs échanges avec l'industrie.

Cibler les segments de marché les plus rentables est une stratégie clé pour maximiser le retour sur investissement des efforts commerciaux. En analysant les données de vente et les tendances du marché, les entreprises peuvent prioriser les régions, les spécialités médicales ou les types de prescripteurs présentant le plus grand potentiel de croissance. Cela permet de concentrer les ressources de la force de vente sur les zones les plus prometteuses, tout en réduisant les dépenses associées à des segments moins performants. Cette approche ciblée garantit une utilisation optimale des ressources et contribue à renforcer la rentabilité globale.

Les partenariats de distribution offrent une solution efficace pour étendre la portée commerciale tout en réduisant les coûts liés à la force de vente. En collaborant avec des distributeurs locaux ou régionaux, les entreprises peuvent accéder à des marchés spécifiques sans avoir à mobiliser directement leurs propres équipes. Ces partenaires, déjà implantés et connaissant bien les dynamiques locales, permettent de réduire les investissements nécessaires en infrastructure et en personnel. De plus, les accords de partage de CA ou de co-marketing facilitent la répartition des risques financiers, rendant cette approche particulièrement avantageuse dans des contextes où les ressources doivent être rationalisées.

3- Les stratégies commerciales d'augmentation du CA avant et après l'arrivée des génériques

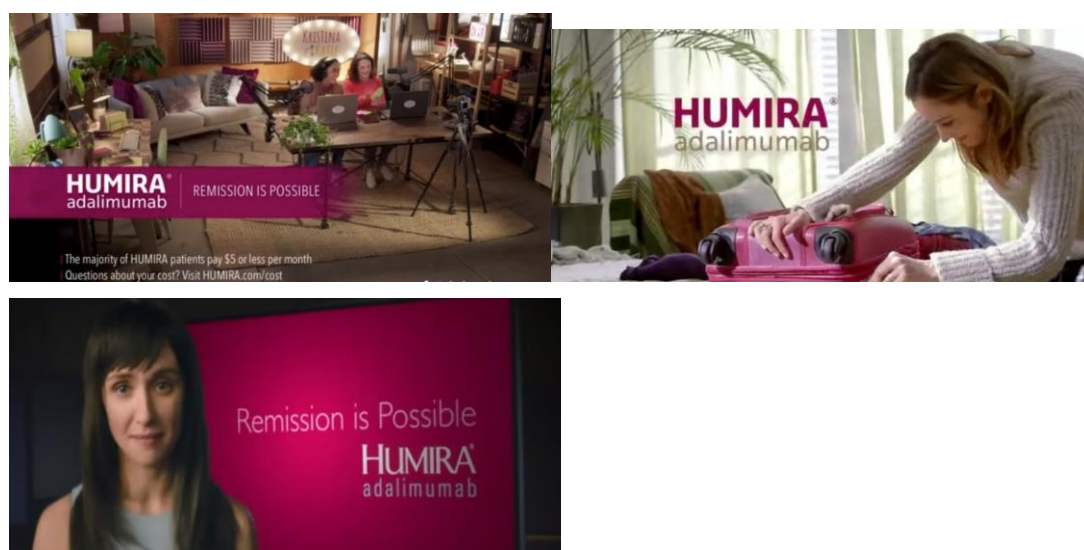
- ***Avant l'arrivée des génériques***

- (i) Promotion des ventes : Publicité directe aux consommateurs (Direct-to-Consumer Advertising - DTC)

La publicité directe aux consommateurs est une stratégie couramment utilisée par les entreprises pharmaceutiques aux États-Unis pour promouvoir des médicaments directement auprès des patients, sans passer par les professionnels de santé. Cette méthode vise à sensibiliser les patients sur leurs options de traitement, généralement par le biais de vastes campagnes publicitaires diffusées à la télévision, dans la presse ou sur internet. En complément des spots télévisés, les entreprises misent également sur le marketing numérique, incluant le référencement et la publicité en ligne payante, afin de diriger les patients vers leurs propres sites web. L'objectif principal est de générer une demande proactive de la part des patients, qui sont ainsi incités à discuter de médicaments spécifiques avec leurs médecins, augmentant les prescriptions pour ces traitements.

Etude de cas Humira / Abbvie :

Abbvie a intensifié ses efforts de vente afin de maximiser les ventes d'Humira, notamment durant la période précédant l'expiration de ses brevets. Ainsi, entre 2015 et 2018, AbbVie a dépensé plus de \$1,5 milliard USD afin de promouvoir Humira directement auprès des patients. Sur le mois de mars 2021, la société a consacré \$40,5 millions USD à des publicités télévisées (71), faisant d'Humira le médicament le plus promu avec différentes pubs visant différentes indications (arthrose, psoriasis, maladie de crohn, etc..) (72). Ces dépenses sont considérablement plus élevées comparativement à d'autres blockbusters sur la même période (Figure 32) (73).



Entreprise	Médicament	Nombre de brevets déposés	Années de protection contre la compétition
Abbvie	Humira	130	39
Abbvie	Imbruvica	88	29
Amgen	Enbrel	39	47.5
Celgene	Revlimid	109	40
Pfizer	Lyrice	69	32
Sanofi	Lantus	49	37
Total:		484	224.5

Figure 32 : Dépenses marketing directes au consommateur final, le patient (73)

(ii) Promotion des ventes : Publicité ciblée vers le professionnel de santé

Les stratégies de promotion médicale visent à promouvoir des médicaments auprès des professionnels de santé. Elles reposent sur des interactions directes entre les représentants pharmaceutiques et les médecins, visant à les informer sur les avantages des traitements proposés et à influencer leurs décisions de prescription. Les paiements promotionnels aux professionnels de santé font partie intégrante de ces stratégies de promotion médicale. Ils peuvent prendre la forme de frais pour des interventions lors de conférences, des honoraires de consultation, des frais de repas ou de déplacement, et d'autres types de compensations.

Etude de cas Humira / Abbvie :

En 2023, AbbVie a dépensé \$187,1 millions USD en paiements promotionnels à destination des professionnels de santé, surpassant de loin ses concurrents (*Figure 33*) (74). Cette somme est trois fois plus élevée que celle de Roche/Genentech, qui a dépensé \$57,9 millions USD, AstraZeneca avec \$56,5 millions USD ou Pfizer avec \$35,9 millions USD (75). Ces campagnes incluent des frais pour des repas, des déplacements, et des honoraires pour des interventions lors de conférences, renforçant ainsi la relation entre les professionnels de santé et l'entreprise.

Les dépenses d'Abbvie ont fortement augmenté ces dernières années, triplant de \$26,1 millions USD en 2020 à \$97,6 millions USD en 2021, avant de croître de 47% pour atteindre \$143,9 millions USD en 2022. En 2023, les paiements d'Abbvie à l'industrie s'élevaient à \$187,1 millions USD, marquant une augmentation de 30% par rapport à l'année précédente.

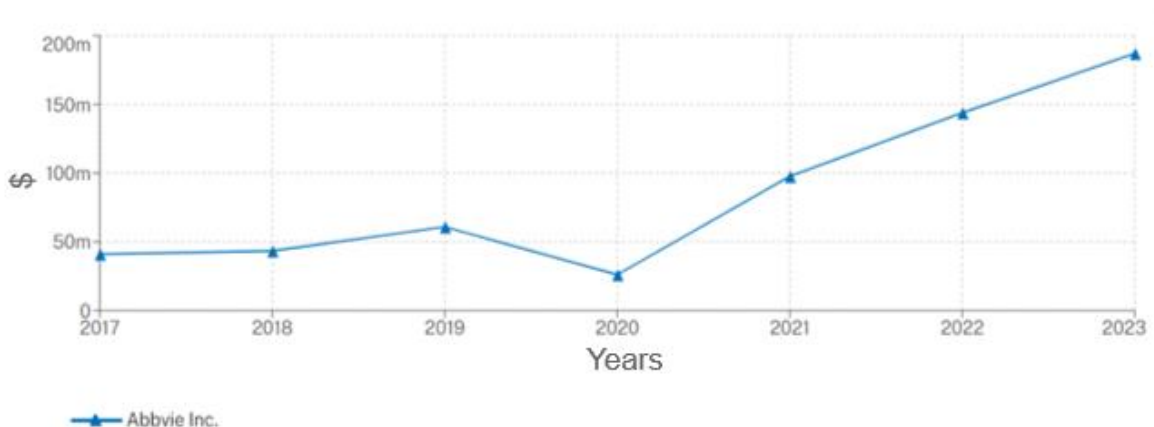
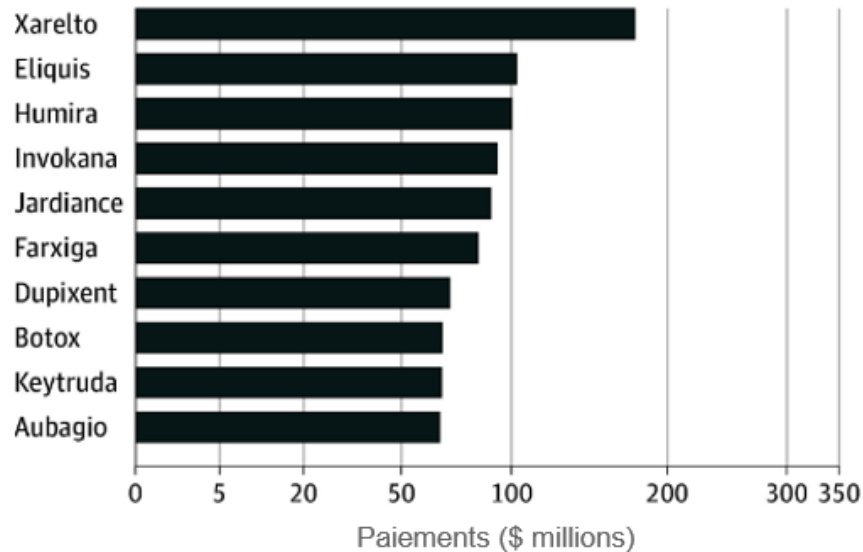


Figure 33 : Paiements d'Abbvie aux professionnels de santé (2017-2023; \$M) (74)

L'intensification de ces paiements est stratégique, celle-ci se produit à un moment où Humira, un médicament rapportant des dizaines de milliards de dollars USD fait enfin face à la concurrence de biosimilaires. En effet, bien que les fabricants puissent soutenir que la promotion des médicaments contribue à l'éducation des médecins conduisant à une prescription plus éclairée, des études ont montré qu'un contact accru avec les représentants commerciaux des laboratoires est associé à une probabilité plus élevée de prescriptions de ces médicaments quand bien même des alternatives moins coûteuses existent. Des études plus récentes ont démontré que les paiements effectués par les laboratoires pharmaceutiques sont associés à une plus grande probabilité de prescrire les médicaments promus (76). Pourtant les médicaments pour lesquels les laboratoires pharmaceutiques versent les montants les plus élevés aux professionnels de santé ne sont généralement pas ceux qui sont les plus prescrits ou qui offrent la plus grande valeur thérapeutique comparativement aux autres alternatives disponibles. Au contraire, ces médicaments ont tendance à se situer dans les marchés les plus concurrentiels.

Concernant Humira, ce médicament se classe parmi les trois premiers en termes de paiements versés aux professionnels de santé, derrière Xarelto et Eliquis. Entre 2013 et 2022, Humira a totalisé \$100,2 millions USD en paiements promotionnels, consolidant ainsi sa position sur le

marché en soutenant activement les relations avec les prescripteurs malgré la concurrence croissante des biosimilaires (Figure 34) (77).



Figure

34 :

Classification des paiements aux industries de santé pour chaque médicament (2013-2022, \$M) (77)

(iii) Politique de prix : Augmentation des prix

Le CA se calcule grâce à une équation simple : la multiplication du volume de médicaments vendus au prix unitaire. L'augmentation d'un des membres de cette équation entraîne logiquement une augmentation du CA. Le rapport sur l'enquête relative à la fixation des prix des médicaments rédigé par le Comité de surveillance et de réforme de la Chambre des représentants des États-Unis en décembre 2021 montre que les dirigeants d'entreprises prennent des décisions de tarification dans le but d'atteindre des objectifs de CA et de rentabilité, y compris en appliquant des augmentations de prix plus agressives que prévu afin de répondre à des cibles de CA toujours plus élevés. Ce document révèle également que certaines entreprises, anticipant la concurrence des génériques, ont procédé à des hausses de prix plus fréquentes et plus importantes pour maximiser leurs CA à l'approche de la perte de brevet ou de l'exclusivité de marché de leurs médicaments.

Etude de cas Humira / Abbvie :

En 2003, Abbott Laboratories commercialise Humira à un prix de \$522 USD par seringue de 40 mg, soit environ \$12 000 USD par an. Au cours de la décennie suivante, Abbott a augmenté le prix du médicament 13 fois, doublant presque son prix à \$1 024 USD par seringue, soit environ \$24 000 USD par an à la fin de 2012.

Lorsque AbbVie est devenue une société indépendante en janvier 2013, celle-ci a continué à augmenter le prix d'Humira, avec 14 augmentations supplémentaires en un peu plus de huit ans, dont une hausse combinée de 30% sur une période de dix mois. Aujourd'hui, Humira est vendu au prix de \$2 984 USD par seringue, soit plus de \$71 600 USD par an. Le prix d'Humira a augmenté de près de 500% depuis son lancement. Cette augmentation est clairement corrélée à l'augmentation du CA du laboratoire pharmaceutique Abbvie.

(iv) Politique de prix : Shadow pricing

Le *shadow pricing* (tarification fantôme) est un phénomène courant dans l'industrie pharmaceutique où les prix de médicaments anciens, souvent obsolètes ou hors brevet, augmentent en parallèle avec ceux des nouveaux médicaments plus chers. Contrairement aux lois classiques du marché, qui prévoient que l'introduction de nouveaux produits engendre une concurrence par les prix, les prix des médicaments plus anciens sont ajustés à la hausse, plutôt que de diminuer ou de disparaître. Ce phénomène est souvent observé lorsque des entreprises concurrentes synchronisent leurs augmentations de prix pour des produits similaires sans relation directe avec les coûts de production ou l'inflation des soins de santé. Ainsi, ces hausses de prix augmentent les coûts à la charge des patients (78).

Etude de cas Humira / Abbvie :

Le principal concurrent d'AbbVie pour Humira est Enbrel, le traitement biologique phare d'Amgen contre la polyarthrite rhumatoïde et d'autres indications. Plutôt que de fixer les prix de Humira et d'Enbrel en deçà l'un de l'autre afin de gagner des parts de marché, comme cela serait attendu dans un marché concurrentiel, AbbVie et Amgen ont adopté cette stratégie de *shadow pricing*, en ajustant systématiquement leurs hausses de prix respectives en réponse à celles de l'autre. Cela a conduit les deux entreprises à augmenter à plusieurs reprises les prix de Humira et

d'Enbrel de manière quasi identique. Le graphique ci-dessous illustre l'évolution des prix de Humira et d'Enbrel par AbbVie et Amgen entre 2003 et 2021 (Figure 35) (79).

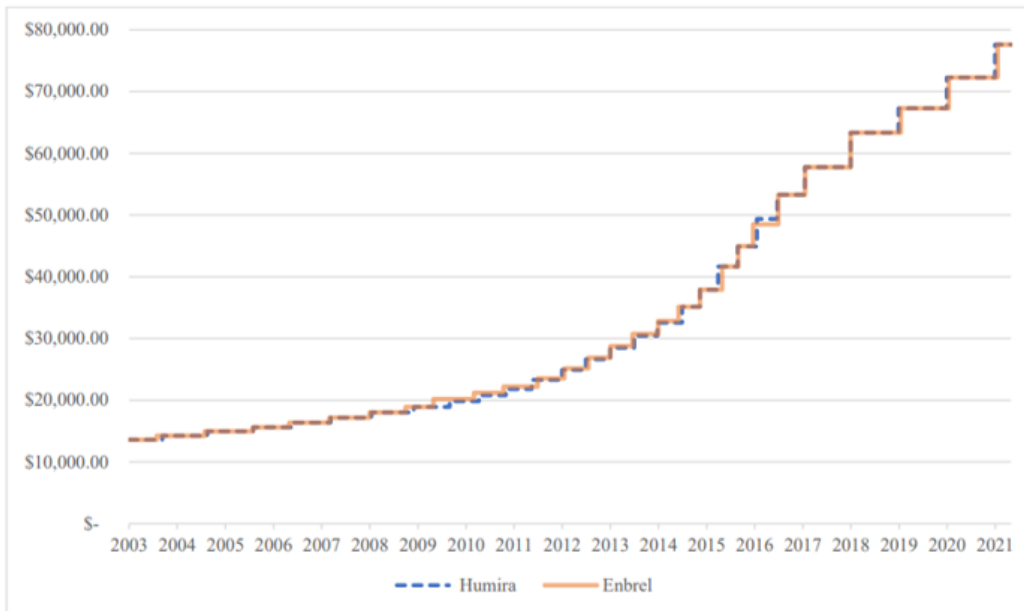


Figure 35 : Comparaison du coût annuel de traitement d'Humira et Enbrel (2003-2021; \$) (79)

- **Après l'arrivée des génériques**

- (i) Loyauté à la marque

La loyauté à la marque se réfère à la fidélité des patients et des professionnels de santé (HCP) envers un médicament de marque, même après l'expiration de son brevet et l'introduction de biosimilaires ou de médicaments génériques.

La perception des professionnels de santé repose sur plusieurs facteurs clés : la résistance au changement de traitement des patients stabilisés sur un produit de marque, la réticence des médecins à prescrire des biosimilaires sans mention d'interchangeabilité, et l'absence de données scientifiques robustes concernant le *cross-switching* entre biosimilaires.

On parle de substitution non médicale lorsqu'un patient passe d'un produit biologique de référence à un biosimilaire, pour des raisons indépendantes des soins prodigués au patient. Les raisons non médicales de ce changement peuvent être le coût du traitement, la couverture d'assurance ou la disponibilité. Dans une enquête publiée en 2019, plus de 80% des médecins ont exprimé des inquiétudes concernant cette substitution médicale et l'impact que ce passage aurait sur les soins aux patients et la pratique des médecins. Ces derniers évoquent la crainte d'impacts négatifs sur l'efficacité (57%), la sécurité des patients (53%) et la santé mentale de ces derniers(59%) (80).

Le terme « interchangeabilité » fait référence à la pratique consistant à remplacer un médicament par un autre afin d'obtenir le même effet clinique chez chaque patient. Pour qu'un biosimilaire obtienne la désignation réglementaire de biosimilaire interchangeable, des preuves supplémentaires peuvent inclure des études de substitution pour démontrer que l'efficacité et la sécurité sont maintenues lorsqu'un patient passe du produit biologique de référence au biosimilaire. L'absence de désignation d'interchangeabilité pour la plupart des biosimilaires freine leur adoption. Aux États-Unis, seuls les biosimilaires jugés interchangeables par la FDA peuvent être substitués automatiquement au médicament de référence sans l'approbation du médecin. En 2021, seuls trois biosimilaires, dont Cyltezo (biosimilaire d'Humira), avaient obtenu ce statut. Les données d'enquêtes publiées entre 2017 et 2021 montrent un manque de clarté sur l'interchangeabilité : 84% des rhumatologues indiquent savoir qu'un biosimilaire approuvé n'est pas automatiquement jugé interchangeable par la FDA. Cependant, seulement 20% des pharmaciens savent que l'approbation de la FDA comme "interchangeable" signifie que le biosimilaire peut être substitué sans consulter le prescripteur (82).

Le *cross-switching* désigne le fait de passer d'un biosimilaire à un autre, le manque de données solides sur cette pratique renforce l'hésitation des médecins à adopter de nouveaux biosimilaires. Ces derniers s'inquiètent des risques potentiels tels que des réactions immunitaires ou une perte d'efficacité. (83).

Les patients comprennent les avantages potentiels en termes de coût des biosimilaires, mais partagent certaines des préoccupations des professionnels de santé. Certains patients craignent qu'un biosimilaire puisse provoquer plus d'effets secondaires et ne traite pas leur maladie aussi bien que le biologique de référence. Une enquête en 2021 a montré que confrontés à la possibilité de choisir entre un produit biologique et un biosimilaire, 25% des patients ne souhaitent pas changer pour un biosimilaire, 44% accepteraient un changement, et 31% seraient incertains (84). Cette fidélité est alimentée par une perception de qualité plus élevée des produits originaux, souvent renforcée par des campagnes de marketing directes et des relations établies entre le patient, le prescripteur et la marque.

Etude de cas Humira / Abbvie :

Abbvie bénéficie d'une forte fidélité des professionnels de santé, en particulier dans le domaine de l'immunologie. Selon une analyse de ZoomRx, Abbvie est perçue comme une entreprise exemplaire dans ce secteur, avec un score de 100% en termes d'innovation et de centricité patient, surpassant largement Pfizer (70%) et Johnson & Johnson (52%) (86). Cette loyauté s'explique par l'efficacité de ses produits phares comme Humira (adalimumab) et infliximab, que 65,8% des médecins recommandent en première ligne de traitement pour certaines maladies chroniques telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Les biosimilaires peinent à s'imposer face aux médicaments de marque d'Abbvie. En 2019, 73 % des médecins se disaient prêts à prescrire un biosimilaire à des patients n'ayant jamais reçu de traitement biologique préalable (patients biologic-naïve), mais seulement 35 % optaient pour un biosimilaire chez des patients déjà stabilisés sous un traitement de référence comme Humira. Ce chiffre souligne l'attachement des prescripteurs aux produits originaux d'Abbvie, renforcé par des craintes de perte d'efficacité ou de réactions immunitaires lors de changements de traitement (87).

La prédominance d'Abbvie se reflète également dans les pratiques de traitement observées. La majorité des patients atteints de colite ulcéreuse (UC) ou de maladie de Crohn (CD) reçoivent en première ligne des traitements par Remicade (infliximab) ou Humira (adalimumab), avec plus de

75% des patients sous originaux et seulement 12% à 13% utilisant des biosimilaires pour l'infliximab et 0,5% à 4% pour les biosimilaires d'adalimumab.

Ces données montrent qu'AbbVie a su maintenir une forte position grâce à la perception d'efficacité de ses produits, sa notoriété en immunologie, et la réticence des médecins à adopter les biosimilaires, assurant ainsi une fidélité durable envers ses produits et sa marque.

(ii) Accords avec les gestionnaires de prestations pharmaceutiques

Aux Etats-Unis, l'une des stratégies de mitigation du patent cliff utilisée par AbbVie pour Humira repose sur les accords avec les gestionnaires de prestations pharmaceutiques (Pharmacy Benefit Managers : PBM).

Les PBM jouent un rôle central dans la régulation des médicaments couverts par les assurances santé en négociant des rabais importants en échange de l'exclusion ou du déclassement des produits concurrents sur leurs listes de médicaments (formulaires).

Etude de cas Humira / Abbvie :

Dans le cas d'Humira, AbbVie a utilisé des stratégies de “*rebate bundling*” (regroupement de rabais) et de priorité de palier sur les formulaires des PBM pour maintenir la domination du produit de marque face à l'arrivée des biosimilaires.

Par exemple, malgré la disponibilité de versions biosimilaires moins chères dès 2023, certains PBM, incluant CVS Health, Cigna et UnitedHealth, ont continué à promouvoir Humira en raison de rabais conséquents et de conditions contractuelles avantageuses pour l'exclusion partielle des biosimilaires. Cependant, cette pratique a récemment changé, ces mêmes PBM ayant annoncé en 2024 le retrait progressif d'Humira de leurs listes préférentielles au profit de biosimilaires à moindre coût (69).

(iii) Programmes de soutien aux patients

Les programmes de soutien aux patients (PSP) sont des initiatives mises en place par les entreprises pharmaceutiques pour accompagner les patients sous traitement par des médicaments coûteux, souvent biologiques. Ces programmes offrent une variété de services visant à faciliter l'accès aux traitements et à améliorer l'observance thérapeutique. Ils incluent notamment des réductions de copaiement, qui permettent de prendre en charge partiellement ou

totale­ment les frais restant à la charge du patient, ainsi qu'une assistance financière indirecte, souvent sous forme de contributions à des fondations caritatives soutenant les patients, notamment ceux sous Medicare. En parallèle, les PSP proposent des ressources pédagogiques sur la maladie et l'utilisation du traitement, parfois accompagnées de services de formation à l'auto-injection pour les médicaments administrés par voie sous-cutanée.

L'objectif principal de ces programmes est de réduire le taux d'abandon thérapeutique. En facilitant l'accès au traitement par une réduction du prix et en offrant un soutien éducatif, ils permettent de fidéliser les patients au traitement, même lorsque des alternatives biosimilaires moins coûteuses deviennent disponibles. D'un point de vue stratégique, les PSP sont donc utilisés comme un levier puissant de mitigation du patent cliff. En réduisant directement les coûts pour les patients et en améliorant l'expérience globale de traitement, ces programmes freinent la migration vers des alternatives plus abordables et prolongent ainsi la rentabilité du médicament d'origine malgré la perte de son monopole exclusif.

Etude de cas Humira / Abbvie :

Abbvie a largement utilisé la stratégie des programmes de soutien aux patients pour protéger Humira face à l'expiration de son brevet principal. L'entreprise a réussi à maintenir une exclusivité commerciale jusqu'en 2023 aux États-Unis, notamment grâce au programme Humira Complete (88).

Ce programme comprenait un ensemble de mesures visant à limiter l'érosion des parts de marché face à la concurrence croissante des biosimilaires. L'une des actions clés consistait à offrir des réductions substantielles de copaiement, réduisant jusqu'à 70% les frais directs à la charge des patients, diminuant fortement l'incitation à changer de traitement. En parallèle, Abbvie a mis en place un réseau de plus de 400 *Nurse Ambassadors*, des infirmiers spécialement formés pour fournir un soutien éducatif, un suivi régulier et des conseils pratiques sur l'utilisation correcte du médicament, améliorant ainsi l'expérience thérapeutique et réduisant le risque d'abandon du traitement (89).

Abbvie a également utilisé des contributions financières indirectes en versant plus de \$39 millions USD à la Patient Access Network (PAN) Foundation entre 2009 et 2018. Cette organisation caritative fournissait des aides financières aux patients couverts par Medicare, leur permettant de continuer à accéder au traitement Humira malgré la disponibilité de biosimilaires à moindre coût.

Les résultats de cette stratégie sont significatifs. Une étude menée sur plus de 17 000 patients a démontré que le taux d'abandon du traitement Humira était réduit de 70% grâce à la participation au programme Humira Complete, passant de 20,4% chez les patients non inscrits au programme à seulement 5,6% chez les patients bénéficiant du soutien offert (90).

4- Les stratégies légales de prolongation de la période d'exclusivité en retardant l'entrée des génériques

(i) Patent thickets, Evergreening

Le brevet pharmaceutique offre 20 ans d'exclusivité sur le marché. Bien que le brevet initial concerne souvent l'ingrédient actif du médicament, les fabricants peuvent obtenir des brevets secondaires revendiquant d'autres aspects :

- Les revendications de composition chimique, qui décrivent l'entité moléculaire,
- Les revendications d'utilisation, qui décrivent le traitement ou la prévention d'une maladie, l'évaluation d'un diagnostic, ou l'altération d'un biomarqueur lié à la maladie,
- Les revendications de procédé ou de synthèse, liées à la fabrication,
- Les revendications de formulation, qui décrivent une nouvelle forme galénique, voie d'administration, ou combinaison de médicaments,
- Les revendications d'appareil, qui décrivent un mécanisme d'administration du produit dans l'organisme

Le "patent thickets" ou "evergreening" désignent la création de réseaux complexes et souvent redondants de brevets, couvrant des éléments similaires d'une même technologie visant à prolonger la durée de protection d'un médicament au-delà de son brevet initial (91).

Les brevets secondaires sont moins susceptibles de résister à un examen approfondi lorsqu'ils sont contestés devant un tribunal. Par exemple, une étude a révélé que les fabricants de médicaments de marque n'ont remporté que 32% des contestations concernant leurs brevets secondaires, contre 92% pour les brevets sur les principes actifs. Cependant, le coût élevé et la complexité de contester plusieurs brevets simultanément; freinent l'entrée de produits concurrents, même si ces brevets ne sont pas tous techniquement robustes (92).

Les 10 molécules les plus prescrites en 2021, dont 4 petites molécules et 6 médicaments biologiques, sont protégées par une médiane de 77 brevets, dont les trois-quarts ont été déposés après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par la FDA. Ces brevets ont pu être déposés jusqu'à 29 ans avant la première autorisation de la FDA et leur protection peut s'étendre jusqu'à 23 ans après (*Figure 36, 37*) (93). Cette protection est beaucoup plus étendue pour les médicaments biologiques.

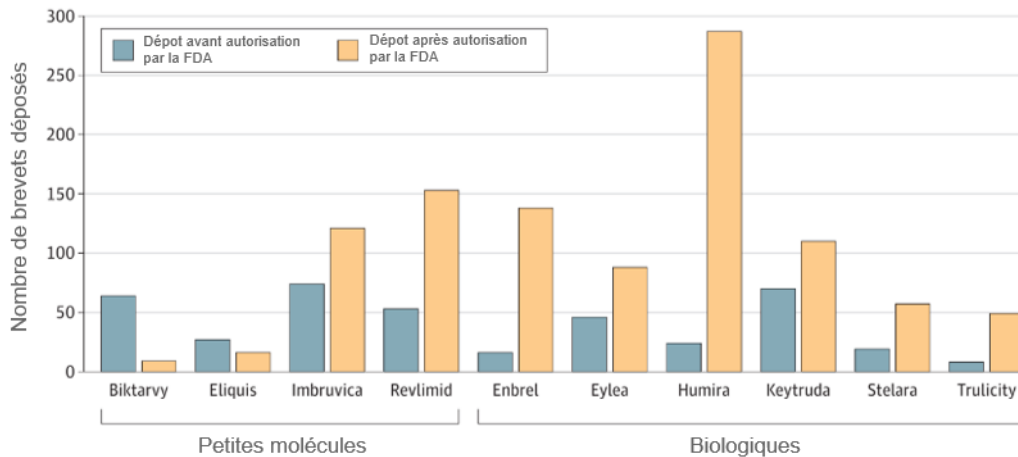
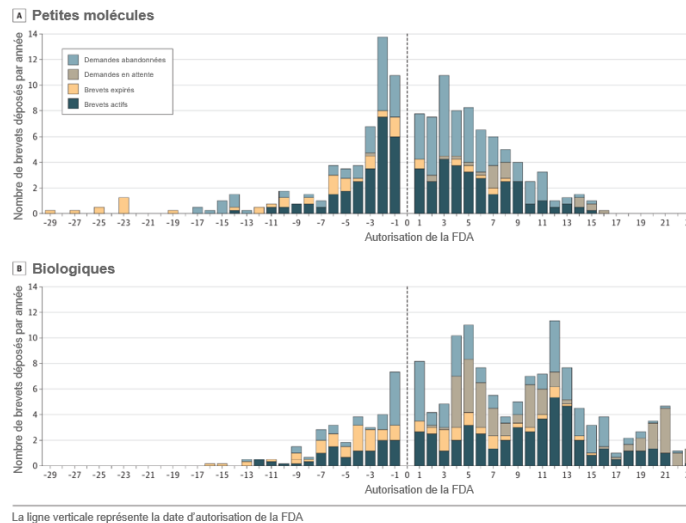


Figure 36 : Brevets et demandes déposés avant et après l'approbation par la FDA des États-Unis de 4



médicaments à petites molécules et de 6 médicaments biologiques (93)

Figure 37 : Nombre moyen de brevets ou de demandes déposés par an pour 4 médicaments à petites molécules et 6 produits biologiques et leur statut en juin 2022 (93)

La typologie des brevets varie considérablement entre les petites molécules et les médicaments biologiques : Pour les petites molécules, les brevets déposés avant l'approbation de la FDA couvrent majoritairement la composition chimique, les méthodes d'utilisation et la formulation, les brevets post-approbation se concentrent sur les formulations et les méthodes d'utilisation. En revanche, les biologiques voient la majorité de leurs brevets déposés après l'approbation, principalement pour les méthodes d'utilisation et les procédés de fabrication, en raison de procédés de production plus complexes. Les dispositifs d'administration représentent aussi un domaine de brevet important pour les biologiques, bien que ces brevets soient moins fréquents.

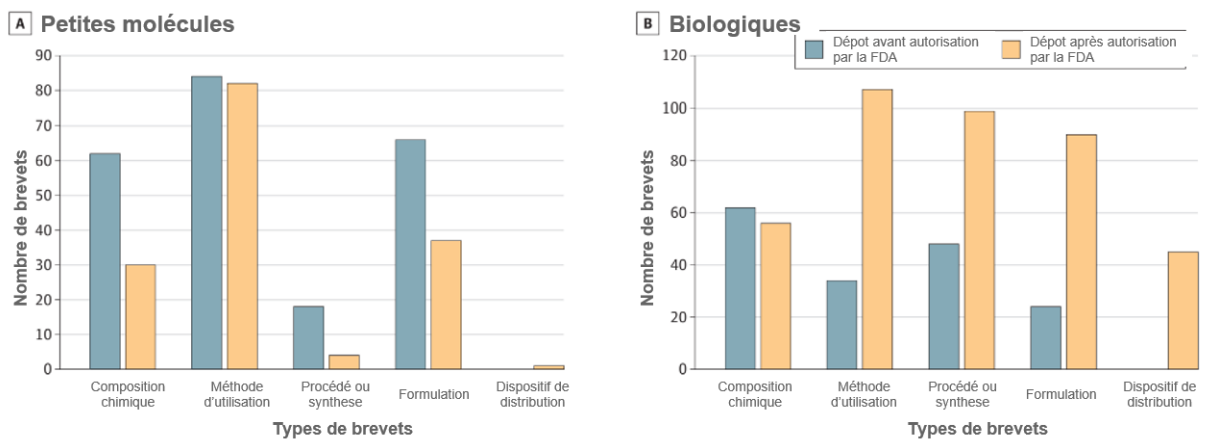


Figure 38 : Types de revendications et brevets délivrés pour 4 médicaments à petites molécules et 6 produits biologiques (93)

Indépendamment de la validité de chaque brevet, la densité générale des patent thickets peut dissuader la concurrence en augmentant le coût perçu de la contestation. Les concurrents doivent évaluer la probabilité que chaque brevet soit jugé valide, applicable et enfreint, et peser les coûts des contestations administratives ou judiciaires. Ce processus peut être encore plus difficile pour les fabricants de biosimilaires, qui doivent identifier et contester des brevets de fabrication non spécifiques au produit, appliqués par les fabricants de marque.

Etude de cas Humira / Abbvie :

Abbvie a adopté une stratégie agressive de protection des brevets pour Humira, avec 257 demandes de brevets soumises et 130 brevets obtenus aux Etats-Unis, avec pour objectif de repousser la concurrence jusqu'à 39 ans après le lancement initial d'Humira. 89% des brevets ont été déposés après l'approbation de Humira par la FDA en 2002, une stratégie claire de prolongation de la protection au-delà du brevet initial (70).

Ce phénomène s'est intensifié après 2014, avec près de 50% des brevets déposés plus de 20 ans après le début des recherches sur Humira et plus d'une décennie après sa commercialisation. En 2015, Richard Gonzalez, PDG d'AbbVie, a explicitement déclaré que tout concurrent tentant de contester ces brevets serait impliqué dans des litiges pouvant durer "4 à 5 ans".

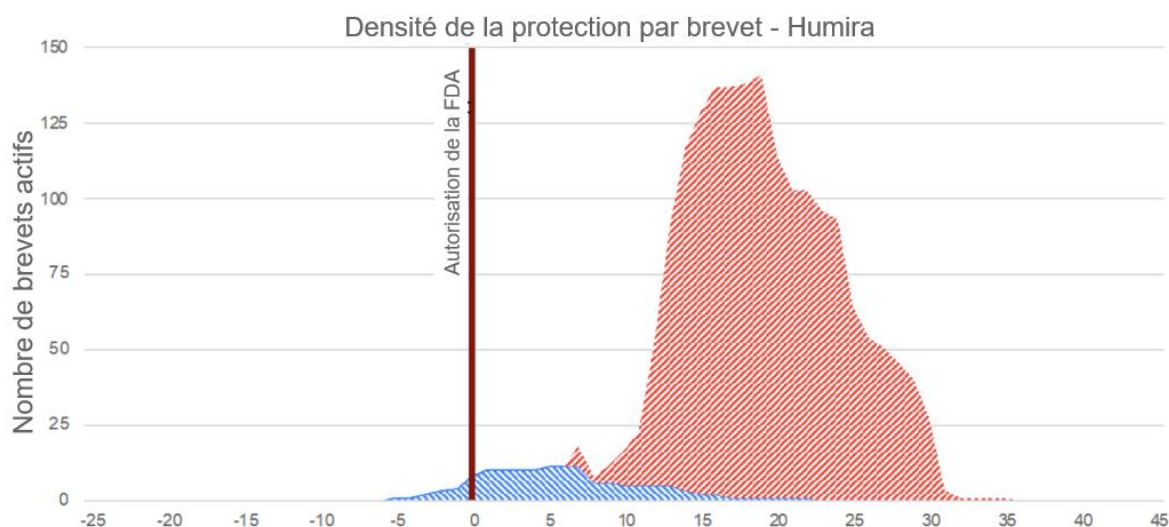


Figure 39 : Densité de la protection par brevets d'Humira

Les brevets d'AbbVie couvrant l'utilisation d'Humira pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante illustrent à quel point l'industrie exploite le système de brevets aux États-Unis. Bien que le premier brevet couvrant l'usage d'Humira pour ces conditions ait expiré en 2016, AbbVie a obtenu des brevets secondaires couvrant le traitement de ces maladies avec une injection de 40 milligrammes d'Humira. En spécifiant simplement la dose (une information déjà publique et soulignée dans leurs propres documents promotionnels) le laboratoire pharmaceutique a réussi à prolonger la protection de son brevet d'au moins six ans, voire jusqu'à onze ans. En 2017, le Patent Trial and Appeal Board (PTAB) des États-Unis a invalidé trois autres brevets d'Humira couvrant le dosage pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, car le dosage était jugé « évident » et donc non brevetable (94).

La stratégie de patent thicket et d'evergreening d'AbbVie pour Humira a été particulièrement efficace, permettant de générer deux tiers des ventes américaines totales après l'expiration du brevet principal en 2016, atteignant plus de \$20 milliards USD en 2022. En multipliant les brevets secondaires contribuant à retarder l'entrée sur le marché des biosimilaires, AbbVie a prolongé

son monopole de manière lucrative, cette stratégie s'est confirmée par un succès commercial majeur (95).

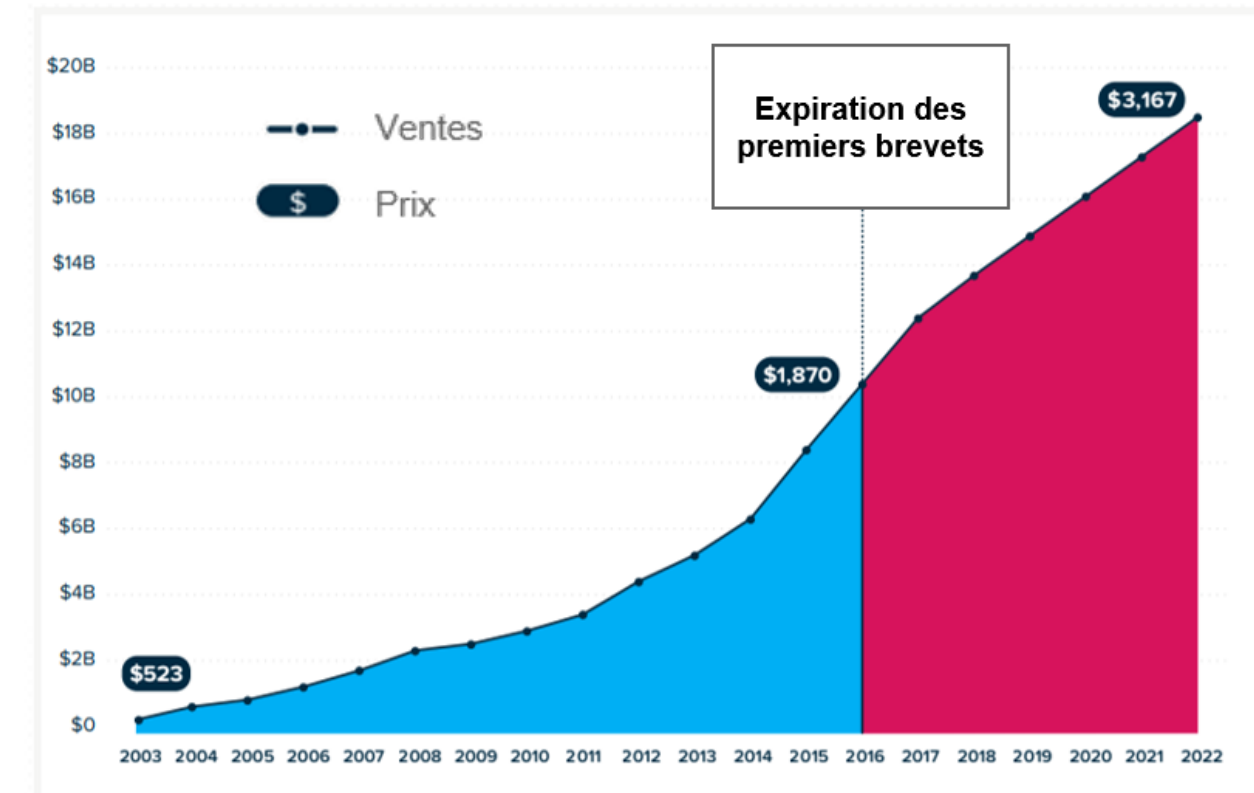


Figure 40 : CA d'Humira avant et après l'expiration de ses brevets principaux

(iii) Product hopping

Les fabricants de médicaments recourent fréquemment à une stratégie de changement de produit ou "product hopping", consistant à développer des versions légèrement modifiées de médicaments existants. Cette pratique inclut plusieurs types de reformulations, telles que des changements de concentration, de forme galénique (par exemple, passer d'une capsule à un comprimé, à des formes à libération prolongée ou à des comprimés à mâcher) ou de voie d'administration. Elle peut également inclure des modifications chimiques, comme le passage d'un mélange racémique à un seul énantiomère actif, ou la combinaison de plusieurs médicaments en un seul. Le product hopping permet aux laboratoires de prolonger la rentabilité de leurs médicaments en retardant l'arrivée des versions génériques (96).

Le product hopping peut se traduire par des améliorations substantielles pour le patient.. Par exemple, GlaxoSmithKline a lancé en 1997 une version en spray nasal de l'Imitrex (sumatriptan),

initialement approuvé sous forme d'injection sous-cutanée en 1992. Cette nouvelle version offrait une voie d'administration plus pratique, élargissant ainsi les options de traitement pour les patients souffrant de migraines (97).

À l'inverse, certains médicaments modifiés n'apportent pas de réelle avancée ou amélioration thérapeutique. C'est le cas du Nexium (ésoméprazole) d'AstraZeneca, un traitement contre le reflux gastro-œsophagien. En 2001, à l'approche de l'expiration des brevets de son produit phare, Prilosec (oméprazole), AstraZeneca a introduit l'ésoméprazole, l'énantiomère S isolé de l'oméprazole racémique. Toutefois, les études cliniques n'ont pas montré de bénéfices significatifs de l'ésoméprazole par rapport à l'oméprazole à doses équivalentes.

Deux éléments démontrent l'intérêt de cette stratégie pour le fabricant. Premièrement, le médicament modifié est protégé par de nouveaux brevets, souvent déposés après ceux du produit original, prolongeant la période durant laquelle les concurrents ne peuvent introduire de génériques. Deuxièmement, une exclusivité réglementaire de trois ans peut être accordée aux fabricants de ces nouvelles versions, période pendant laquelle la FDA ne peut approuver de versions génériques.

Le succès d'un changement de produit repose sur le transfert des patients vers la nouvelle formulation. En effet, si les deux versions (l'originale et la modifiée) ne sont pas considérées comme équivalentes sur le plan pharmaceutique, les pharmaciens ne peuvent pas automatiquement substituer un générique pour les patients déjà passés à la nouvelle version. Par exemple, AstraZeneca a promu agressivement l'ésoméprazole en maintenant l'oméprazole sur le marché jusqu'à l'apparition du générique en 2003, tout en orientant son marketing pour inciter les patients et les prescripteurs à adopter la nouvelle formulation. Cela a permis à AstraZeneca de préserver ses parts de marché tout en faisant progressivement basculer les patients vers une version protégée par de nouveaux brevets.

Etude de cas Humira / Abbvie :

En juillet 2018, AbbVie a introduit une version de Humira à concentration plus élevée et sans citrate, soutenant que cette formulation permettait de réduire la douleur à l'injection. Cependant, des documents internes ont révélé que cette initiative s'inscrivait dans une stratégie de défense visant à protéger Humira de la concurrence des biosimilaires et à maintenir des prix monopolistiques. Bien qu'Abbvie ait obtenu dès novembre 2015 l'approbation de la FDA pour cette nouvelle concentration, l'entreprise a différé son lancement de près de trois ans, jusqu'en

2018, de manière à ce que les fabricants de biosimilaires aient déjà engagé des investissements substantiels dans le développement de versions de la formulation originale de Humira.

En pratique, AbbVie a effectivement réussi à faire basculer une grande partie de sa base de patients vers cette nouvelle version plus coûteuse. Ce transfert rend difficile pour les patients d'accéder aux versions biosimilaires moins onéreuses, car seul un biosimilaire bénéficiant du statut d'interchangeabilité, permet une substitution directe par le pharmacien. En conséquence, les patients sont davantage contraints de rester sous la version d'AbbVie, compliquant leur accès aux alternatives biosimilaires attendues sur le marché dès 2023.

(iv) Paragraph IV settlements / Pay-for-delay deal

La section du paragraphe IV de la loi Hatch-Waxman de 1984 a été établie pour favoriser l'entrée des médicaments génériques et renforcer la concurrence sur le marché pharmaceutique américain. Ce dispositif cible particulièrement les brevets dits "faibles", en incitant les fabricants de génériques à les contester. En vertu du paragraphe IV, le premier fabricant de génériques à réussir une contestation de brevet obtient une exclusivité de 180 jours, période durant laquelle aucun autre générique concurrent ne peut entrer sur le marché. Ce type de contestation, dénommé *Paragraph IV challenge*, est souvent déclenché après l'expiration du brevet principal d'un médicament de marque, alors que seuls les brevets secondaires subsistent. Lorsqu'un fabricant de génériques dépose une demande abrégée de mise sur le marché (ANDA) en vertu du paragraphe IV, l'entreprise détentrice du brevet dispose de 45 jours pour engager une action en contrefaçon de brevet (98).

La figure 43 ci-dessous illustre le cycle de vie typique d'un brevet pour un médicament et les différentes étapes de concurrence générique. Initialement, un brevet d'une durée de 20 ans protège l'exclusivité commerciale du médicament de marque. À la suite de l'approbation de la FDA, une période d'exclusivité supplémentaire, généralement de 3 à 7 ans, interdit l'entrée de génériques. C'est seulement après cette exclusivité que les fabricants de génériques peuvent invoquer le paragraphe IV pour contester le brevet et potentiellement entrer sur le marché si les brevets secondaires sont invalidés. Quant aux génériques entrant sous les paragraphes II et III, ils ne peuvent le faire qu'après l'expiration complète du brevet.

Le processus de certification des contestations au titre du paragraphe IV est illustré dans la figure 44. À ce stade, deux options s'offrent au fabricant de génériques : soit il dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché, soit il s'abstient, laissant ainsi le laboratoire de marque en

situation de monopole (option A). Si le génériqueur conteste le brevet et que le laboratoire de marque ne répond pas, le générique accède immédiatement au marché, créant un environnement concurrentiel de type oligopole (option B). Toutefois, si le laboratoire de marque conteste l'entrée, les deux parties peuvent soit opter pour un règlement à l'amiable (option C), aboutissant à une entrée retardée du générique, soit poursuivre le litige en justice pour une décision définitive (option D).

Ces dernières années, les litiges relevant du paragraphe IV se concluent de plus en plus souvent par des règlements à l'amiable, dont certains incluent des accords de « *reverse payment* » ou « *pay-for-delay* ». Dans ce type de règlement, l'entreprise de marque verse une compensation au génériqueur en échange de son accord pour retarder le lancement de son produit. Cela permet au laboratoire de marque de prolonger son monopole, souvent au-delà de la période de protection initiale du brevet, et de maintenir des prix élevés.

Entre 2005 et 2013, de tels accords ont retardé l'arrivée de génériques de cinq ans en moyenne, et jusqu'à neuf ans dans certains cas. Les médicaments de marque coûtent ainsi, en moyenne, dix fois plus cher que leurs équivalents génériques, voire parfois jusqu'à 33 fois plus. Durant ces périodes de temps gagné, les entreprises de marque ont généré un CA estimé à \$98 milliards USD grâce à ces accords. Ainsi, les pratiques de *pay-for-delay* prolongent artificiellement la durée de vie commerciale des brevets (99).

Etude de cas Humira / Abbvie :

En 2021, un rapport d'enquête du Congrès américain a révélé qu'Abbvie avait conclu des accords de *pay-for-delay* avec 9 fabricants de biosimilaires d'adalimumab. Ces accords ont permis à six d'entre eux de lancer leurs biosimilaires en Europe dès 2018, à condition de retarder leur entrée sur le marché américain jusqu'en 2023, soit un retard de 6 ans par rapport à la date de lancement de biosimilaires initialement attendue (100).

Ces arrangements ont permis à Abbvie de prolonger son monopole aux États-Unis pendant six années supplémentaires, au-delà de l'expiration prévue des protections de brevet principales.

(v) Litiges en matière de brevets

La "patent dance" est un processus juridique instauré par le Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA) de 2009 aux États-Unis, conçu pour structurer les échanges entre les

détenteurs de brevets de médicaments biologiques de référence et les fabricants de biosimilaires. Ce mécanisme vise à organiser l'échange d'informations sur les brevets entre les deux parties, afin d'identifier et de résoudre les potentielles violations de brevets avant la commercialisation des biosimilaires. Il s'agit d'un processus séquentiel et complexe qui débute par le dépôt d'une demande abrégée de licence biologique (aBLA) auprès de la FDA par le fabricant de biosimilaires. Après l'acceptation de cette demande, le fabricant est tenu de transmettre au détenteur du brevet des informations détaillées sur la demande et le procédé de fabrication. Cette étape permet au détenteur du brevet de déterminer les potentielles infractions de ses droits de propriété intellectuelle.

Les litiges découlant de la "patent dance" sont variés et incluent principalement des actions en contrefaçon liées aux brevets de procédé, de produit, d'utilisation clinique et aux brevets secondaires. A titre d'exemples, Amgen a poursuivi Sandoz, affirmant que le procédé de fabrication de son biosimilaire de Neupogen (filgrastim) enfreignait ses brevets de procédé, mais Sandoz a finalement obtenu l'autorisation de commercialiser son produit. Dans le cas de Herceptin (trastuzumab), Genentech a poursuivi Amgen pour protéger des brevets d'utilisation clinique. Les brevets secondaires, comme ceux autour de Rituxan (rituximab), sont aussi fréquemment contestés pour *evergreening*. Enfin, la non-conformité au processus de *patent dance*, comme dans Amgen contre Sandoz, a abouti à une décision de la Cour Suprême stipulant que ce processus n'est pas obligatoire pour les biosimilaires (95).

Etude de cas Humira / Abbvie :

Le cas d'Humira est particulier : AbbVie a choisi de résoudre les litiges avec les fabricants de biosimilaires par des accords de règlement à l'amiable. Plutôt que de poursuivre les actions en justice jusqu'au bout, l'entreprise a préféré conclure des accords avec les entreprises souhaitant commercialiser un biosimilaire d'Humira, mettant ainsi fin aux litiges sans décision judiciaire (cf *pay for delay* expliqué précédemment).

En mai 2019, AbbVie a conclu un accord avec Boehringer Ingelheim qui lui a permis de commercialiser son biosimilaire Cyltezo sur le marché américain à partir de juillet 2023. En contrepartie, Boehringer Ingelheim a accepté de verser des redevances à AbbVie et de reconnaître la validité et l'applicabilité des brevets restants. Aucun paiement de compensation n'a été effectué par AbbVie dans cet accord (101).

Un accord similaire a été conclu en novembre 2018 avec Pfizer. Selon les termes de cet accord, Pfizer a obtenu l'autorisation de commercialiser son biosimilaire Abrilada™ sur le marché américain à partir de novembre 2023. En échange, Pfizer a accepté de verser des redevances à AbbVie et de renoncer à toute contestation des brevets liés à Humira.

D'autres accords ont été conclus avec Amgen, qui a obtenu une licence pour commercialiser son biosimilaire dès janvier 2023, suivi de Samsung Bioepis (par l'intermédiaire de Merck) en juin 2023. Des entreprises telles que Mylan, Sandoz, Fresenius Kabi et Momenta ont également signé des accords similaires avec AbbVie, chacun prévoyant des dates de lancement différées jusqu'à fin 2023 (102).

(vi) Statut de maladie orpheline

L'Orphan Drug Act (ODA) signé en 1983 constitue un levier stratégique que les entreprises pharmaceutiques utilisent désormais pour atténuer les effets du "patent cliff" en prolongeant la protection de marché de certains médicaments. Cette stratégie, bien que légale, permet aux entreprises de maintenir des prix élevés en l'absence de concurrence, même après l'expiration des brevets initiaux, et de maximiser ainsi la rentabilité des produits au-delà de la période de brevet standard.

À l'origine, l'ODA avait pour objectif de stimuler le développement de traitements pour des maladies rares affectant moins de 200 000 personnes aux États-Unis ou pour lesquelles il est "peu probable de recouvrer les coûts de recherche et développement". Cette loi offrait des incitations aux entreprises pharmaceutiques : un crédit d'impôt pour les essais cliniques et, une fois le médicament approuvé par la FDA, une exclusivité commerciale de sept ans, interdisant toute approbation de médicaments concurrents pour la même indication pendant cette période (103). Depuis sa mise en œuvre, cette législation a permis de lancer près de 450 médicaments orphelins sur le marché (104).

Des analyses récentes ont mis en lumière une évolution dans l'utilisation de l'ODA. Par exemple, des désignations orphelines sont parfois attribuées à des médicaments déjà approuvés et largement commercialisés en divisant leurs indications en sous-populations spécifiques, une approche qualifiée de "salami slicing" (105). Cette méthode permet d'obtenir plusieurs périodes successives d'exclusivité commerciale pour un même médicament, au lieu d'une seule période pour une indication large. En 2021, environ 80% des médicaments biologiques les plus rentables

ont ainsi bénéficié d'une désignation orpheline initiale ou d'exclusivités supplémentaires, malgré leur succès commercial.

D'autres utilisations de l'ODA incluent l'obtention de statuts orphelins pour des médicaments déjà rentables, mais reformulés ou réapprouvés pour des segments de marché limités, étendant ainsi leur protection au-delà de la période de brevet d'origine et retardant l'arrivée de versions génériques. Bien que conformes aux dispositions légales, ces pratiques prolongent l'exclusivité commerciale au-delà de l'objectif initial de l'ODA, qui visait à soutenir le développement de traitements pour des maladies rares dont les perspectives de rentabilité étaient limitées.

Etude de cas Humira / Abbvie :

Le cas d'Humira d'Abbvie illustre comment les dispositions de l'Orphan Drug Act (ODA) peuvent être appliquées pour prolonger l'exclusivité commerciale d'un médicament dans plusieurs indications, même au-delà des objectifs initiaux de la loi. Bien qu'Humira soit l'un des médicaments les plus vendus au monde, Abbvie a obtenu huit désignations orphelines, utilisant des stratégies permettant d'étendre la période d'exclusivité en fractionnant les indications thérapeutiques pour des sous-populations spécifiques.

En mars 2005, la FDA a octroyé à Humira une désignation orpheline pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (JIA : Juvenile idiopathic arthritis). Abbvie a obtenu deux exclusivités successives en séparant les groupes d'âge dans ses demandes d'approbation : les enfants de quatre ans et plus, et ceux de deux à quatre ans. La première exclusivité de sept ans a débuté en février 2008, après l'approbation pour les enfants de quatre ans et plus. En 2009, Abbvie a lancé un second essai pour les enfants de moins de quatre ans, ce qui a permis de repousser l'exclusivité jusqu'en septembre 2021, soit plus de 13 ans après le début de la première exclusivité pour la JIA.

En mai 2015, la FDA a accordé à Humira une désignation de médicament orphelin pour le traitement de l'hidradénite suppurée (HS) modérée à sévère, une maladie inflammatoire rare. Abbvie a segmenté la population de patients en deux groupes : la population générale et les patients âgés de 12 ans et plus. Cette distinction a permis à l'entreprise d'obtenir deux périodes d'exclusivité distinctes : la première de septembre 2015 à septembre 2022, et la seconde de 2018 à 2025. En segmentant ainsi la population de patients, Abbvie a pu prolonger l'exclusivité d'Humira dans cette indication à dix ans, contre les sept ans normalement prévus par l'ODA.

Abbvie considérait certaines indications, telles que le HS, comme ayant un potentiel commercial, indépendamment des incitations offertes par l'ODA. Par exemple, en 2008, l'entreprise envisageait de développer Humira pour traiter le HS dans le but de positionner ce médicament face à de nouveaux concurrents dans le domaine de la dermatologie, sans faire référence aux avantages de l'ODA. Ces éléments suggèrent que l'ODA n'était pas nécessaire pour motiver AbbVie à investir dans ces indications, la désignation orpheline ayant surtout contribué à renforcer la position de monopole du médicament.

5- Des stratégies indirectes mais non négligeables

(i) Lancement de son propre générique

En commercialisant une version générique de son propre produit, l'entreprise conserve une part du marché des patients recherchant des alternatives plus abordables, tout en capturant une partie du CA qui aurait été perdu au profit de concurrents génériques indépendants. Cette approche a été utilisée par Sanofi avec Lantus, son insuline phare, lorsqu'elle a introduit Insulin Glargine, une version générique de son propre produit, pour contrer l'arrivée de concurrents biosimilaires (106).

(ii) Partenariats avec d'autres industries pharmaceutiques

Les partenariats stratégiques avec d'autres laboratoires permettent de prolonger l'exploitation d'un produit en partageant les bénéfices tout en élargissant l'accès au marché. Un exemple notable est l'accord entre AstraZeneca et Merck pour le développement conjoint du médicament anticancéreux Lynparza. Cet accord a permis à AstraZeneca de bénéficier des capacités de distribution et des ressources commerciales de Merck, prolongeant ainsi la rentabilité de Lynparza bien au-delà de son cycle de brevet classique. Ce type de partenariat est également utilisé dans le cadre de co-marketing ou co-développement de nouvelles indications thérapeutiques, augmentant la durée de vie commerciale du produit (107).

(iii) Pipeline d'innovation et acquisitions (M&A)

Le renforcement du pipeline de nouveaux médicaments, soit par la recherche et développement interne (R&D) soit par des acquisitions, est une stratégie clé pour compenser la perte de CA due à l'expiration des brevets. Les grandes entreprises pharmaceutiques investissent massivement dans l'innovation ou procèdent à des fusions-acquisitions pour diversifier leurs sources de CA.

Un exemple récent et marquant est l'acquisition de Seagen par Pfizer en 2023, pour un montant de \$43 milliards USD. Cette opération a permis à Pfizer d'intégrer à son portefeuille des thérapies innovantes dans le domaine des conjugués anticorps-médicaments (ADC), renforçant sa position dans l'oncologie, un secteur stratégique à forte croissance (108).

(iv) Licences ou stratégies de sortie

La cession de licences ou la vente des droits d'un médicament avant l'arrivée de génériques est une stratégie utilisée lorsque la poursuite de l'exploitation devient moins rentable. En vendant les droits d'un médicament mature à d'autres entreprises, l'initiateur du brevet peut obtenir des gains sous forme de paiements initiaux et de royalties tout en se déchargeant des coûts de production et de commercialisation. Un exemple récent est celui de Novartis qui, en 2023, a vendu son traitement contre la sécheresse oculaire Xiidra à Bausch & Lomb pour \$1,75 milliard USD, avec des paiements additionnels pouvant atteindre \$750 millions USD en fonction de l'atteinte de certains objectifs de ventes futurs (109).

D/ Des différences notables entre l'Europe et les États-Unis

Les différences notables entre l'Europe et les États-Unis dans l'industrie pharmaceutique ont un impact direct sur la mise en œuvre des stratégies de mitigation du patent cliff. Ces différences ont eu des conséquences majeures sur l'accès au marché des biosimilaires. En Europe, l'entrée des biosimilaires d'Humira a eu lieu dès 2018, entraînant une baisse des prix pouvant atteindre 80% dans certains marchés. En revanche, aux États-Unis, les brevets secondaires d'AbbVie ont permis de retarder l'entrée des biosimilaires jusqu'en 2023, maintenant des prix élevés et générant un CA massif bien au-delà de la protection conférée par le brevet principal.

1- Gestion des brevets et exclusivité prolongée

Les États-Unis se caractérisent par un système de brevet plus permissif, favorisant des stratégies telles que le "patent thicket" ou l'enchevêtrement de brevets et le "salami slicing", où plusieurs brevets secondaires sont déposés pour prolonger l'exclusivité commerciale d'un médicament bien au-delà de la durée initiale de 20 ans.

Deux différences principales entre l'Office Américain des Brevets et des Marques (USPTO) et l'Office Européen des Brevets (OEB) influencent la portée des brevets accordés, conduisant à des protections plus larges aux États-Unis qu'en Europe.

L'USPTO adopte une approche plus permissive en matière de brevets, permettant l'octroi de revendications plus larges et de protections secondaires étendues. Deux pratiques spécifiques contribuent à cette protection élargie :

- Les exemples "prophétiques" : L'USPTO accepte des revendications basées sur des formulations théoriques qui n'ont pas été testées expérimentalement. Cela permet à un déposant de revendiquer une grande variété de formulations ou d'excipients potentiels, même en l'absence de preuves expérimentales.
- Les revendications fonctionnelles : Il est également courant que l'USPTO valide des revendications fonctionnelles, c'est-à-dire décrivant un effet ou une fonction (par exemple, "un stabilisateur efficace") sans préciser la structure chimique ou la substance utilisée pour atteindre cet effet.

En revanche, l'Office Européen des Brevets (OEB) impose des critères plus stricts, conformément à l'article 84 de la Convention sur le Brevet Européen (CBE). Deux différences majeures existent :

- Exigence de caractéristiques essentielles : L'OEB n'accepte des revendications que si les caractéristiques essentielles de l'invention sont clairement décrites et validées expérimentalement. Les revendications trop larges, basées sur des hypothèses ou des formulations non testées, sont rejetées.
- Limitation des revendications fonctionnelles : Les revendications doivent spécifier les éléments structurels précis utilisés dans la formulation, excluant les descriptions génériques comme "un tensioactif" ou "un agent de stabilisation".

Ainsi, ces différences fondamentales entraînent des brevets plus étroits en Europe, tandis qu'aux États-Unis, les protections sont plus larges et couvrent souvent des variantes théoriques ou non testées d'une invention (110).

Etude de cas Humira / Abbvie :

Aux États-Unis, AbbVie a obtenu plus de 130 brevets liés à Humira, dont 22 brevets spécifiques aux formulations. Cette multiplication des brevets a été rendue possible par l'approche flexible de

l'USPTO, qui a validé des revendications incluant des exemples "prophétiques" et des revendications fonctionnelles. Par exemple, plusieurs brevets revendiquent des combinaisons théoriques d'excipients et de stabilisants non testés, ainsi que des descriptions génériques comme "un système tampon", couvrant potentiellement des centaines de formulations sans restriction.

En Europe, la situation a été bien différente. AbbVie a obtenu seulement 6 brevets, et uniquement 2 brevets de formulation, car l'OEB a rejeté plusieurs revendications basées sur des descriptions trop générales ou non soutenues par des résultats expérimentaux. Par exemple, lorsque AbbVie a tenté de revendiquer un "tensioactif" dans la formulation d'Humira, l'OEB a exigé la spécification précise du polysorbate 80, l'unique excipient testé dans les exemples expérimentaux fournis.

En conclusion, le cadre réglementaire plus strict de l'Europe limite les stratégies de prolongation artificielle des brevets, favorisant une concurrence plus rapide et une réduction des coûts pour les systèmes de santé. À l'inverse, la flexibilité du système américain, avec l'acceptation des brevets secondaires et des revendications larges, permet aux entreprises comme AbbVie de prolonger leur monopole commercial bien au-delà de l'expiration du brevet principal, retardant ainsi l'accès aux alternatives plus abordables.

2- Politiques de santé publique

L'Europe favorise l'accès rapide aux biosimilaires grâce à un cadre réglementaire plus strict sur les brevets et des politiques de santé publique encourageant leur utilisation précoce.

En Europe, des politiques telles que le système de "tendering" (appels d'offres compétitifs) sont largement utilisées, notamment au Royaume-Uni et dans les pays scandinaves. Ce mécanisme oblige les hôpitaux et systèmes de santé à sélectionner les alternatives thérapeutiques les moins coûteuses, ce qui crée une pression sur les prix et favorise l'adoption rapide des biosimilaires. Par exemple, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni recommande systématiquement les alternatives les moins onéreuses, lorsque leur efficacité est équivalente à celle du médicament de référence.

À l'inverse, aux États-Unis, l'absence de contrôle centralisé des prix et les pratiques commerciales des PBM (Pharmacy Benefit Managers) limitent l'accès rapide aux biosimilaires. Les fabricants de médicaments originaux, comme AbbVie avec Humira, utilisent des stratégies

de remises importantes pour maintenir leur produit sur les formulaires préférés des assureurs, rendant l'accès aux biosimilaires moins attractif économiquement malgré leur coût inférieur (111).

Etude de cas Humira / Abbvie :

En Europe, les biosimilaires d'Humira sont entrés sur le marché dès 2018 après l'expiration des brevets principaux. Grâce aux appels d'offres et aux politiques de remboursement favorisant les alternatives moins coûteuses, la concurrence a permis une réduction de prix de 80% dans certains pays comme le Danemark.

Aux États-Unis, en revanche, l'entrée des biosimilaires d'Humira a été retardée jusqu'en 2023, date à laquelle huit biosimilaires ont été lancés sur le marché américain. Pourtant, l'adoption reste extrêmement limitée. Selon le Biosimilar Forum, sur 42 000 patients bénéficiaires de Medicare, moins de 1 000 avaient reçu un biosimilaire d'Humira en début d'année, soulignant l'échec des politiques commerciales à favoriser une adoption rapide et à réduire les coûts (112).

3- Exigences réglementaires et différences d'interchangeabilité

L'accès et l'adoption des biosimilaires diffèrent considérablement entre l'Europe et les États-Unis, en grande partie en raison des différences dans les procédures d'approbation et les exigences réglementaires.

En Europe, l'EMA a adopté une approche plus souple et proactive, favorisant l'entrée rapide des biosimilaires sur le marché. L'EMA a autorisé plus de 100 biosimilaires, soit le double de ceux approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis (113) (114). Cette différence souligne une adoption plus rapide et généralisée des biosimilaires dans la majorité des classes thérapeutiques, contribuant à une concurrence accrue et des économies substantielles pour les systèmes de santé (111).

À l'inverse, les États-Unis connaissent un processus d'approbation plus restrictif et complexe. La FDA impose des barrières supplémentaires, notamment à travers la désignation d'interchangeabilité, qui limite la substitution automatique d'un biosimilaire par rapport au produit de référence.

L'interchangeabilité est une certification réglementaire spécifique aux États-Unis, indiquant qu'un biosimilaire peut être substitué au médicament de référence sans l'intervention du prescripteur.

Cette désignation est coûteuse et complexe à obtenir, car elle nécessite des études cliniques supplémentaires prouvant qu'aucune différence cliniquement significative n'existe lors de la substitution, au-delà des standards habituels de biosimilarité.

En Europe, l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) n'impose pas cette désignation. Un biosimilaire approuvé est automatiquement considéré comme ayant une efficacité et une sécurité comparables au produit de référence. La décision de substitution est généralement laissée à la discrétion des autorités de santé nationales ou des médecins.

Etude de cas Humira / Abbvie :

En Europe, des biosimilaires comme Amgevita et Imraldi ont été introduits dès 2018 avec un accès direct au marché et sans exigence supplémentaire d'interchangeabilité, ce qui a facilité leur adoption.

Aux États-Unis, Cyltezo de Boehringer Ingelheim a été le premier biosimilaire d'Humira à obtenir la désignation "interchangeable" en 2021, plusieurs années après l'expiration du brevet principal, retardant ainsi l'accès généralisé aux alternatives.

Ainsi, les différences structurelles entre l'Europe et les États-Unis, notamment en matière de régulation des brevets et de politiques de santé publique expliquent pourquoi l'Europe bénéficie d'une adoption plus rapide des biosimilaires et de réductions de coûts plus importantes.

L'Europe, grâce à ses contrôles stricts des prix, l'absence d'exigence d'interchangeabilité et des politiques de santé publique favorisant l'adoption des alternatives moins coûteuses, a permis une réduction des coûts pouvant atteindre 80% dans le cas d'Humira. L'entrée des biosimilaires dès 2018 sur le marché européen a généré des économies substantielles pour les systèmes de santé, en facilitant une concurrence rapide et en abaissant significativement les prix.

En revanche, aux États-Unis, l'accès aux biosimilaires d'Humira a été retardé jusqu'en 2023 en raison de stratégies commerciales agressives, notamment le dépôt massif de brevets secondaires et les accords avec les PBM. Ce cadre réglementaire plus permissif, associé à l'exigence d'interchangeabilité imposée par la FDA, a limité la concurrence et freiné les économies potentielles pour le système de santé américain, maintenant des prix élevés malgré l'expiration du brevet principal.

Conclusion : Vers un équilibre entre pérennité de l'industrie pharmaceutique et accès aux soins

La présente thèse met en lumière l'impact critique du phénomène de patent cliff sur l'industrie pharmaceutique, un défi complexe mêlant des enjeux scientifiques, réglementaires et financiers. La dépendance de l'industrie pharmaceutique aux blockbusters et la vulnérabilité de son modèle économique face à l'érosion rapide du CA à l'expiration des brevets nécessitent des stratégies de mitigation robustes.

Les entreprises pharmaceutiques réduisent leurs coûts en utilisant des technologies avancées comme l'IA pour accélérer la recherche et optimiser les essais cliniques. Elles rationalisent également leurs forces de vente via des outils numériques et maximisent leurs CA grâce à des campagnes publicitaires ciblées, des politiques tarifaires comme le "shadow pricing" et le lancement de leurs propres génériques pour conserver des parts de marché après l'arrivée de la concurrence.

Pour prolonger la période d'exclusivité, les laboratoires exploitent des stratégies légales telles que les "patent thickets", l'"evergreening" ou le "product hopping", et concluent parfois des accords de "pay-for-delay" pour retarder l'entrée des génériques. Enfin, ils misent sur l'innovation et les acquisitions pour renouveler leurs portefeuilles, diversifiant leurs aires thérapeutiques et réduisant leur dépendance aux blockbusters afin de mieux résister aux défis posés par le patent cliff.

Cependant, ces approches ne sont pas exemptes de limites. Si des mécanismes comme l'"evergreening" ou les accords de "pay-for-delay" permettent de prolonger la période d'exclusivité, ils freinent souvent l'accès aux soins et soulèvent des questions d'éthique et de régulation.

L'exemple d'AbbVie et de son blockbuster Humira est particulièrement révélateur. Bien qu'Humira ait perdu son exclusivité en 2023, l'accès aux biosimilaires reste fortement restreint. Sur les 42 000 patients Medicare traités par Humira, seuls 1 000 ont pu bénéficier de biosimilaires, en grande partie à cause des pratiques commerciales agressives d'AbbVie (115). Celles-ci incluent des remises complexes, des rabais conditionnels et des accords exclusifs avec les gestionnaires de prestations pharmaceutiques (PBM), qui dissuadent les prescripteurs et limitent la disponibilité

des alternatives moins coûteuses. De plus, AbbVie a massivement recours à des stratégies comme le "patent thicket", en déposant des centaines de brevets secondaires autour de Humira pour retarder l'entrée des biosimilaires sur le marché.

Ces pratiques ne se limitent pas à entraver l'accès aux traitements abordables, elles reflètent également un manque d'engagement envers les principes d'éthique et de responsabilité sociale. En conséquence, AbbVie est classée 20e sur 20 dans le classement de l'Access to Medicine Foundation, qui évalue les efforts des grandes entreprises pharmaceutiques pour améliorer l'accès aux soins dans les pays à faibles et moyens revenus. Ce faible classement met en lumière un décalage important entre les priorités commerciales d'AbbVie et les attentes globales en matière de responsabilité sociale et d'équité dans l'accès aux médicaments (116).

En 2001, lors de la convention de Doha, l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) déclarait : « Nous reconnaissons que la protection de la propriété intellectuelle est importante pour le développement de nouveaux médicaments. Nous reconnaissons également les préoccupations concernant ses effets sur les prix » (OMC, 2001). Cette déclaration met en lumière un dilemme central de l'industrie pharmaceutique : d'un côté, il est essentiel de protéger l'innovation afin de stimuler la création de traitements pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits. D'un autre côté, il est impératif de garantir un accès équitable à ces médicaments, notamment pour les pays en développement, confrontés à des crises sanitaires majeures comme le VIH/SIDA, le paludisme ou la tuberculose.

Cet équilibre fragile entre innovation et accessibilité repose sur le cadre juridique défini par l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC ou TRIPS), adopté en 1994. Bien que cet accord ait établi des normes minimales pour la protection des brevets dans le secteur pharmaceutique, il a également suscité des préoccupations concernant l'impact des brevets sur les prix des médicaments et sur la capacité des pays à faibles revenus à répondre aux défis sanitaires. La déclaration de Doha a marqué un tournant, appelant à des réformes dans la gestion de la propriété intellectuelle afin de promouvoir un accès universel aux traitements tout en protégeant la santé publique (117).

Pour répondre au défi du patent cliff, qui exacerbe les tensions entre la nécessité d'innover et l'impératif de garantir un accès équitable aux médicaments, un éventail de solutions s'avère indispensable, combinant réformes réglementaires, modèles économiques innovants et initiatives internationales.

Des mesures devraient être prises pour encadrer les pratiques entourant les brevets, souvent utilisées pour prolonger indûment la période d'exclusivité commerciale des médicaments. La limitation des "patent thickets" et de l'"evergreening" est essentielle pour prévenir les abus. La révision des critères de brevetabilité, visant à garantir que seuls les médicaments apportant une véritable innovation obtiennent des brevets, est également cruciale. Par ailleurs, un encadrement plus strict des accords de "pay-for-delay", où les fabricants de génériques sont incités financièrement à retarder l'introduction de leurs produits, permettrait d'accélérer l'entrée des génériques sur le marché et de diminuer les coûts pour les systèmes de santé.

Au niveau international, les accords de Doha ont déjà posé les bases pour assouplir les règles de propriété intellectuelle dans les pays à faibles revenus en favorisant des mécanismes tels que les licences obligatoires en cas de crise sanitaire. Ces efforts devraient être renforcés et complétés par des initiatives visant à promouvoir une transparence accrue des prix et des pratiques commerciales dans l'industrie pharmaceutique.

Le modèle de prix basés sur la valeur (Value-Based Healthcare, VBHC) représente une solution prometteuse. En liant le prix des médicaments à leur efficacité thérapeutique démontrée et aux bénéfices cliniques pour les patients, ce système incite à concentrer les investissements sur des traitements apportant des avancées significatives, tout en maintenant des prix raisonnables. Pour assurer la viabilité économique de cette approche, il est crucial qu'elle soit combinée à d'autres politiques comme les négociations de prix et les référencements internes et externes (118).

Les partenariats public-privé (PPP) constituent un autre levier essentiel. En partageant les coûts et les risques associés à la R&D, notamment dans des domaines où les besoins médicaux sont élevés mais les marges faibles, ces collaborations peuvent accélérer le développement de nouveaux traitements, par exemple pour les maladies rares ou les épidémies (119).

Enfin, les licences différenciées et volontaires, adaptées aux capacités économiques des pays, permettraient de réduire les inégalités d'accès tout en garantissant une juste rémunération aux innovateurs. Cette approche, combinée à des efforts pour accélérer l'accès aux génériques et aux biosimilaires, pourrait générer des économies substantielles pour les systèmes de santé tout en renforçant l'adhésion des patients aux traitements (120).

Ces initiatives, lorsqu'elles sont mises en œuvre de manière cohérente, tracent les contours d'un modèle pharmaceutique plus équilibré. En combinant des réformes robustes des politiques de

brevets, des modèles de prix transparents et des incitations économiques ciblées, il est possible de concilier les exigences de l'innovation pharmaceutique avec l'accès universel aux soins.

Si les stratégies de mitigation du patent cliff offrent des perspectives prometteuses pour préserver la viabilité économique de l'industrie pharmaceutique, elles comportent également des risques pouvant entraver l'accès équitable aux traitements. L'allongement artificiel des périodes d'exclusivité ou la concentration excessive sur des médicaments à forte rentabilité, au détriment des besoins médicaux non satisfaits, reflètent les dangers de ces approches lorsqu'elles ne sont pas encadrées. Ces stratégies, bien qu'essentielles pour soutenir l'innovation et financer la recherche, nécessitent un équilibre attentif entre les impératifs économiques des entreprises et les attentes sociétales en matière de santé publique.

Dans cette optique, il apparaît crucial d'établir un cadre régulateur global, combinant des incitations à l'innovation véritable et des mécanismes garantissant l'accès aux soins, particulièrement pour les populations les plus vulnérables. Un tel équilibre permettrait de pérenniser le rôle central de l'industrie pharmaceutique dans le développement de traitements novateurs, tout en répondant aux impératifs de justice sociale et d'équité en matière de santé. Si cet équilibre reste difficile à atteindre, il constitue néanmoins une condition essentielle pour garantir une santé publique durable à l'échelle mondiale, tout en maintenant la dynamique d'innovation qui est au cœur des avancées thérapeutiques.

Bibliographie

1. Kansteiner F, Sagonowsky E, Becker Z, Dunleavy K, Liu A. The top 10 drugs losing US exclusivity in 2023 [Internet]. 2023 [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/special-reports/top-10-drugs-losing-us-exclusivity-2023>
2. Yamaguchi S, Kaneko M, Narukawa M. Approval success rates of drug candidates based on target, action, modality, application, and their combinations. *Clin Transl Sci.* mai 2021;14(3):1113-22.
3. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA.* 3 mars 2020;323(9):844-53.
4. WORLD PREVIEW 2022 Outlook to 2028: Patents and Pricing. 2022;
5. Dunleavy K. Top 20 pharma companies by 2023 revenue [Internet]. 2024 [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/top-20-pharma-companies-2023-revenue>
6. Office USGA. Prescription Drugs: U.S. Prices for Selected Brand Drugs Were Higher on Average than Prices in Australia, Canada, and France | U.S. GAO [Internet]. 2021 [cité 6 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.gao.gov/products/gao-21-282>
7. Hwang TJ, Ross JS, Vokinger KN, Kesselheim AS. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *The BMJ.* 7 oct 2020;371:m3434.
8. Deroy X. Le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation. *Rev Fr Gest.* 2008;188189(8):175-83.
9. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, Philpott K. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol.* mars 2011;162(6):1239-49.
10. Martin L, Hutchens M, Hawkins C. Clinical trial cycle times continue to increase despite industry efforts. *Nat Rev Drug Discov.* 1 mars 2017;16(3):157-157.
11. Journal of Medical Internet Research - Online Patient Recruitment in Clinical Trials: Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.jmir.org/2020/11/e22179/>
12. Sertkaya A, Beleche T, Jessup A, Sommers BD. Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000-2018. *JAMA Netw Open.* 28 juin 2024;7(6):e2415445.
13. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 1 mai 2016;47:20-33.
14. Moridani M, Harirforoosh S. Drug development and discovery: challenges and opportunities. *Drug Discov Today.* 1 nov 2014;19(11):1679-81.

15. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* janv 2014;32(1):40-51.
16. Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates. *Nat Rev Drug Discov.* 1 juin 2016;15(6):379-80.
17. Global Trends in R&D 2024: Activity, productivity, and enablers [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-trends-in-r-and-d-2024-activity-productivity-and-enablers>
18. Mullin K. Why are clinical development success rates falling? [Internet]. Norstella. 2024 [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.norstella.com/why-clinical-development-success-rates-falling/>
19. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765
20. Research C for DE and. Generic Drugs: Questions & Answers. FDA [Internet]. 8 sept 2024 [cité 3 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/frequently-asked-questions-popular-topics/generic-drugs-questions-answers>
21. Wyoming JRH PharmD, BCPS Clinical Assistant Professor of Pharmacy Practice University of Wyoming School of Pharmacy Laramie. Generic Drugs: History, Approval Process, and Current Challenges [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.uspharmacist.com/article/generic-drugs-history-approval-process-and-current-challenges>
22. Fleder JR. The History, Provisions, and Implementation of the Generic Drug Enforcement Act of 1992. *Food Drug Law J.* 1994;49(1):89-107.
23. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA.* 14 janv 2020;323(2):164-76.
24. The Use of Medicines in the U.S. [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-use-of-medicines-in-the-us>
25. Research C for DE and. Overview for Health Care Professionals. FDA [Internet]. 8 janv 2024 [cité 8 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/overview-health-care-professionals>
26. Wiatr C. US Biosimilar Pathway Unlikely to be Used. *BioDrugs.* 1 févr 2011;25(1):63-7.
27. Drug Patent and Exclusivity Study available [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.uspto.gov/initiatives/fda-collaboration/drug-patent-and-exclusivity-study-available>
28. FDA/CDER SBIA Chronicles May 19th, 2015 - Patents and Exclusivity [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/92548/download>
29. 35 USC PART II: PATENTABILITY OF INVENTIONS AND GRANT OF PATENTS [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur:

<https://uscode.house.gov/view.xhtml;jsessionid=620F9C6F304D579EE22576D4862C5117?req=granuleid%3AUSC-prelim-title35-part2&saved=L3ByZWxpbUB0aXRrZTM1L3BhcnQyL2NoYXB0ZXIxMA%3D%3D%7CZ3JhbNvsZWkOIVTQy1wcmVsaW0tdGI0bGUzNS1jaGFwdGVyMTA%3D%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim&edition=prelim>

30. Research C for DE and. Frequently Asked Questions on Patents and Exclusivity. FDA [Internet]. 21 août 2024 [cité 5 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity>
31. Research C for DE and. Orange Book Preface. FDA [Internet]. 9 nov 2024 [cité 7 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>
32. Research C for DE and. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. FDA [Internet]. 8 mars 2020 [cité 7 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>
33. BamSEC [Internet]. [cité 5 mai 2025]. 2023 10-K – Merck & Company Inc. Disponible sur: <https://www.bamsec.com/filing/162828024006850/1>
34. BamSEC [Internet]. [cité 5 mai 2025]. 2023 10-K – Pfizer Inc. Disponible sur: <https://www.bamsec.com/filing/7800324000039/1>
35. BamSEC [Internet]. [cité 5 mai 2025]. 2023 10-K – Johnson & Johnson. Disponible sur: <https://www.bamsec.com/filing/20040624000013/1>
36. 2023 10-K – AbbVie Inc. – BamSEC [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.bamsec.com/filing/155115224000011?cik=1551152>
37. Roche | Roche's Annual Report 2023 [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.roche.com/investors/annualreport23/>
38. Boulliat C. 2023 Pharma Blockbuster Drugs: Medicare & LoEs Impact [Internet]. Genchrome. 2024 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://gcltd.artichaut-de-paris.com/2023-pharma-blockbuster-drugs/>
39. The top 20 drugs by worldwide sales in 2023 | Fierce Pharma [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/special-reports/top-20-drugs-worldwide-sales-2023>
40. Gupta R, Shah ND, Ross JS. GENERIC DRUGS IN THE UNITED STATES: POLICIES TO ADDRESS PRICING AND COMPETITION. Clin Pharmacol Ther. févr 2019;105(2):329-37.
41. ASPE [Internet]. 2022 [cité 10 oct 2024]. Cost of Generic Drug Development and Approval. Disponible sur: <https://aspe.hhs.gov/reports/cost-generic-drugs>

42. Comparison of the cost of development of biologicals and biosimilars [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.gabionline.net/reports/comparison-of-the-cost-of-development-of-biologicals-and-biosimilars>
43. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. sept 2013;6(8):469-78.
44. Pharma 2020: Challenging business models - Which path will you take?
45. ADL_Elixir_of_the_afterlife_Report-6_0.pdf [Internet]. [cité 24 déc 2024]. Disponible sur: https://www.adlittle.com/sites/default/files/reports/ADL_Elixir_of_the_afterlife_Report-6_0.pdf
46. Beall RF, Darrow JJ, Kesselheim AS. A Method for Approximating Future Entry of Generic Drugs. *Value Health*. 1 déc 2018;21(12):1382-9.
47. Serra-Burriel M, Martin-Bassols N, Perényi G, Vokinger KN. Drug Prices After Patent Expirations in High-Income Countries and Implications for Cost-Effectiveness Analyses. *JAMA Health Forum*. 16 août 2024;5(8):e242530.
48. Research C for DE and. Generic Competition and Drug Prices. FDA [Internet]. 10 mars 2024 [cité 15 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/generic-competition-and-drug-prices>
49. ASP Pricing Files | CMS [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cms.gov/medicare/payment/part-b-drugs/asp-pricing-files>
50. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*. 1 mars 2012;11(3):191-200.
51. LaMattina JL. The impact of mergers on pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov*. 1 août 2011;10(8):559-60.
52. Herper M. Forbes. [cité 3 janv 2025]. A Decade In Drug Industry Layoffs. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/04/13/a-decade-in-drug-industry-layoffs/>
53. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet] [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1997 [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66958/>
54. Jackevicius CA, Chou MM, Ross JS, Shah ND, Krumholz HM. Generic Atorvastatin and Health Care Costs. *N Engl J Med*. 19 janv 2012;366(3):201-4.
55. BamSEC [Internet]. [cité 5 mai 2025]. 2006 10-K – Pfizer Inc. Disponible sur: <https://www.bamsec.com/filing/93041307001807/5>
56. Chao C, Hu H, Zhang L, Wu J. Managing the challenges of pharmaceutical patent expiry: a case study of Lipitor. *J Sci Technol Policy Manag*. 3 oct 2016;7:258-72.
57. Paveena.Malhotra@norstella.com. What's the Deal? Navigating the Complex World of

- Pharma Business Development [Internet]. Evaluate. 2024 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.evaluate.com/blog/whats-the-deal-navigating-the-complex-world-of-pharma-business-development/>
58. World Preview 2024 – Pharma’s Growth Boost - eBook [Internet]. Evaluate. [cité 11 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/world-preview-2024-report/>
 59. Big pharma’s looming threat: a patent cliff of ‘tectonic magnitude’ | BioPharma Dive [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.biopharmadive.com/news/pharma-patent-cliff-biologic-drugs-humira-keytruda/642660/>
 60. DBS [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Global Pharma: Surviving the patent cliff challenge. Disponible sur: https://www.dbs.com/in/treasures/aics/templatedata/article/generic/data/en/GR/052024/240524_insights_global_pharmaceutical_sector_surviving_the_patent_cliff_challenge.xml
 61. First-time launchers in the pharmaceutical industry | McKinsey [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/first-time-launchers-in-the-pharmaceutical-industry>
 62. The Biden Administration is acting to promote competition and lower drug prices for all Americans [Internet]. 2022 [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.uspto.gov/blog/the-biden-administration-is-acting>
 63. Sagonowsky E, Liu A, Kansteiner F, Park A, Dunleavy K, Becker Z. The top 10 drugs losing US exclusivity in 2025 [Internet]. 2025 [cité 5 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/special-reports/top-10-drugs-losing-us-exclusivity-2025>
 64. Sabatini MT, Silva M. Patent Cliffs in the Era of Complex Therapies and Biologics. *Pharm Med.* août 2020;34(4):271-8.
 65. Livewire Markets [Internet]. 2024 [cité 5 juin 2025]. Investing in Pharma: The drug lifecycle. Disponible sur: <https://www.livewiremarkets.com/wires/investing-in-pharma-the-drug-lifecycle>
 66. Turner S. Humira by AbbVie the Highs and Lows of the World’s Most Successful Drug [Internet]. *Pharmaceutical Technology.* 2018 [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/humira-abbvie-drug/>
 67. From bench to blockbuster: the story of HUMIRA® – best-selling drug in the world [Internet]. MRC Laboratory of Molecular Biology. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur: <https://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/news-and-events/lmb-exhibitions/from-bench-to-blockbuster-the-story-of-humira-best-selling-drug-in-the-world/>
 68. Biology ©2024 MRC Laboratory of Molecular, Avenue FC, Campus CB, CB2 0QH C, UK. 01223 267000. From bench to blockbuster: the story of HUMIRA® – best-selling drug in the world [Internet]. MRC Laboratory of Molecular Biology. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/news-and-events/lmb-exhibitions/from-bench-to-blockbuster-the-story-of-humira-best-selling-drug-in-the-world/>

69. Post, Share, Post, Print, Email, License. BioPharma Dive. [cité 4 nov 2024]. Two decades and \$200 billion: AbbVie's Humira monopoly nears its end. Disponible sur: <https://www.biopharmadive.com/news/humira-abbvie-biosimilar-competition-monopoly/620516/>
70. I-MAK. Humira – I-MAK [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.i-mak.org/humira/>
71. Gibbons J, Laber M, Bennett C. Humira: The First \$20 Billion Drug. 8 févr 2023 [cité 21 oct 2024];29. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/humira-the-first-20-billion-drug>
72. Bulik BS. Humira TV ad buys heat up summer airwaves, blasting competition | Fierce Pharma [Internet]. 2019 [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/marketing/humira-tv-ads-buys-heat-up-summer-airwaves-blasting-competition-continued-big-spends>
73. Wayback Machine [Internet]. 2022 [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20221222175935/https://oversight.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/DRUG%20PRICING%20REPORT%20WITH%20APPENDIX%20v3.pdf>
74. Abbvie Inc. | OpenPayments [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://openpaymentsdata.cms.gov/company/100000000204>
75. Iskowicz M. MM+M - Medical Marketing and Media. 2024 [cité 22 oct 2024]. 'It's astronomical': AbbVie led the way in paying doctors to pitch its drugs last year. Disponible sur: <https://www.mmm-online.com/home/channel/abbvie-astronomical-promotional-payments/>
76. Greenway T, Ross JS. US drug marketing: how does promotion correspond with health value? *BMJ*. 2 mai 2017;357:j1855.
77. Sayed A, Ross JS, Mandrola J, Lehmann LS, Foy AJ. Industry Payments to US Physicians by Specialty and Product Type. *JAMA*. 16 avr 2024;331(15):1325-7.
78. Rathore AS, Shaheef F. Shadow pricing and the art of profiteering from outdated therapies. *Nat Biotechnol*. 1 mars 2019;37(3):217-217.
79. Committee on Oversight and Reform - AbbVie Staff Report.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://info.mmitnetwork.com/hubfs/Committee%20on%20Oversight%20and%20Reform%20-%20Abbvie%20Staff%20Report.pdf>
80. Teeple A, Ellis LA, Huff L, Reynolds C, Ginsburg S, Howard L, et al. Physician attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online physician survey in the United States. *Curr Med Res Opin*. 3 avr 2019;35(4):611-7.
81. Gibofsky A, McCabe D. US rheumatologists' beliefs and knowledge about biosimilars: a survey. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 févr 2021;60(2):896-901.
82. Allan Gibofsky MD, Colby Evans MD, Vibeke Strand MD. Provider and Patient

- Knowledge Gaps on Biosimilars: Insights From Surveys. 1 nov 2022 [cité 23 oct 2024];28. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/biosimilarssuppl-insightssurveys>
83. de Oliveira Ascef B, Almeida MO, de Medeiros-Ribeiro AC, de Oliveira Andrade DC, de Oliveira Junior HA, de Soárez PC. Impact of switching between reference biologics and biosimilars of tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 22 août 2023;13(1):13699.
84. AJMC_AJP1107_PLS_Biosimilars_Article2_110122.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/ajmc/30cf96d701de66a1f2305a5fc7d3fc077cf747df.pdf/AJMC_AJP1107_PLS_Biosimilars_Article2_110122.pdf
85. Allan Gibofsky MD, Colby Evans MD, Vibeke Strand MD. Provider and Patient Knowledge Gaps on Biosimilars: Insights From Surveys. 1 nov 2022 [cité 5 mai 2025];28. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/biosimilarssuppl-insightssurveys>
86. AbbVie tops, J&J drops as physicians rank immunology players [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/marketing/abbvie-tops-jj-drops-physicians-rank-immunology-players>
87. Huynh L, Hass S, Peyrin-Biroulet L, Duh MS, Sipsma H, Cheng M, et al. Real-World Treatment Patterns and Physician Preferences for Biologics in Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease: Retrospective Chart Review in Europe. *Crohns Colitis* 360. 27 janv 2022;4(1):otac001.
88. Patient Resources for HUMIRA® (adalimumab) | HUMIRA Complete [Internet]. [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.humira.com/humira-complete/support-resources>
89. Brixner D, Mittal M, Rubin DT, Mease P, Liu HH, Davis M, et al. Participation in an innovative patient support program reduces prescription abandonment for adalimumab-treated patients in a commercial population. *Patient Prefer Adherence.* 13 sept 2019;13:1545-56.
90. Wayback Machine [Internet]. 2022 [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20221222175935/https://oversight.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/DRUG%20PRICING%20REPORT%20WITH%20APPENDIX%20v3.pdf>
91. Goode R, Chao B. Biological patent thickets and delayed access to biosimilars, an American problem. *J Law Biosci.* 1 sept 2022;9(2):lsac022.
92. Patent Portfolios Protecting 10 Top-Selling Prescription Drugs | Law and Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2818277>
93. Horrow C, Gabriele SME, Tu SS, Sarpatwari A, Kesselheim AS. Patent Portfolios Protecting 10 Top-Selling Prescription Drugs. *JAMA Intern Med.* 1 juill 2024;184(7):810-7.
94. AbbVie Loses Ruling on Validity of Two Patents for Humira [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://news.bloomberglaw.com/pharma-and-life-sciences/abbvie-loses->

ruling-on-validity-of-two-patents-for-humira

95. I-MAK. Biologics-Biosimilars-Guide_IMAK – I-MAK [Internet]. [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: https://www.i-mak.org/biologics-biosimilars-and-patents-a-beginners-guide/biologics-biosimilars-guide_imak/
96. « Product Hopping: A New Framework » by Michael A. Carrier and Steve D. Shadowen [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://scholarship.law.nd.edu/ndlr/vol92/iss1/4/>
97. Identifying potential prescription drug product hopping | Nature Biotechnology [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41587-021-00877-9>
98. Ahn K, Trujillo A, Gibbons J, Bennett CL, Anderson G. Settled: Patent characteristics and litigation outcomes in the pharmaceutical industry. *Int Rev Law Econ.* 1 déc 2023;76:106169.
99. PIRG [Internet]. 2013 [cité 31 oct 2024]. Top Twenty Pay-For-Delay Drugs. Disponible sur: <https://pirg.org/resources/top-twenty-pay-for-delay-drugs/>
100. The Cost of Prescription Drug Patent Abuse [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: <https://pirg.org/edfund/resources/the-cost-of-prescription-drug-patent-abuse/>
101. AbbVie News Center [Internet]. [cité 6 janv 2025]. AbbVie Resolves HUMIRA® (adalimumab) U.S. Patent Litigation with Boehringer Ingelheim. Disponible sur: <https://news.abbvie.com/2019-05-14-AbbVie-Resolves-HUMIRA-R-adalimumab-U-S-Patent-Litigation-with-Boehringer-Ingelheim>
102. Sagonowsky E. AbbVie inks Humira patent deal No. 7, delaying Pfizer's U.S. biosim launch until late 2023 | Fierce Pharma [Internet]. 2018 [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/abbvie-inks-humira-patent-deal-no-7-delaying-pfizer-s-u-s-biosim-launch-until-late-2023>
103. Roberts AD, Wadhwa R. Orphan Drug Approval Laws. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572052/>
104. Herder M. What Is the Purpose of the Orphan Drug Act? *PLoS Med.* 3 janv 2017;14(1):e1002191.
105. Orphan Drugs: Way Too Many, Way Too Expensive - PubMed [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661834/>
106. Press Release: Sanofi cuts U.S. list price of Lantus®, its most-prescribed insulin, by 78% and caps out-of-pocket Lantus costs at \$35 for all patients with commercial insurance [Internet]. [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-16-20-06-43-2629188>
107. AstraZeneca and Merck establish strategic oncology collaboration [Internet]. 2017 [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-and-merck-establish-strategic-oncology-collaboration-27072017.html>

108. Pfizer Completes Acquisition of Seagen | Pfizer [Internet]. [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-completes-acquisition-seagen>
109. Novartis [Internet]. [cité 6 janv 2025]. Novartis signs agreement to divest 'front of eye' ophthalmology assets in line with focused strategy. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-signs-agreement-divest-front-eye-ophthalmology-assets-line-focused-strategy>
110. Chao B. USPTO's Lax Policy Leads to Humira Formulation Thicket [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2023 [cité 9 janv 2025]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=4348038>
111. Humira Biosimilars Not Gaining Traction Shows Dysfunctional US System [Internet]. [cité 9 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2023/12/04/humira-biosimilars-not-gaining-traction-epitomizes-dysfunctional-us-system/>
112. Biosimilars Forum Supports Senate Finance Committee Legislative Discussion Draft Promoting Biosimilars [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/biosimilars-forum-supports-senate-finance-committee-legislative-promoting-biosimilars-0001>
113. Biosimilars approved in Europe [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/biosimilars-approved-in-europe>
114. Biosimilars approved in the US [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/biosimilars-approved-in-the-us>
115. Cohen JP. Forbes. [cité 26 janv 2025]. Humira Biosimilars Not Gaining Traction Epitomizes Dysfunctional U.S. System. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2023/12/04/humira-biosimilars-not-gaining-traction-epitomizes-dysfunctional-us-system/>
116. AbbVie Inc [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: <https://accesstomedicinefoundation.org/company/abbvie-inc>
117. Cavalan Q, Hazan M, Hu I, Zighed R. Prices, Patents and Access to Drugs: Views on Equity and Efficiency in the Global Pharmaceutical Industry. *Rev Fr Aff Soc.* 16 nov 2018;(3):249-68.
118. Kakkar AK. Pharmaceutical price regulation and its impact on drug innovation: mitigating the trade-offs. *Expert Opin Ther Pat.* 4 mars 2021;31(3):189-92.
119. Lee Mendoza R. Incentives and disincentives to drug innovation: evidence from recent literature. *J Med Econ.* août 2019;22(8):713-21.
120. WHO publishes pricing policy guideline to improve affordable access to medicines [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/28-09-2020-who-publishes-pricing-policy-guideline-to-improve-affordable-access-to-medicines>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Hirep
Prénom : Mélyssa

Titre de la thèse : Stratégies de mitigation du phénomène de patent cliff (chute des brevets) dans l'industrie pharmaceutique : perspectives scientifiques, réglementaires et financières

Mots-clés : Expiration des brevets – Perte d'exclusivité – Modèle économique – Génériques – Biosimilaires – Cycle de vie du médicament

Résumé :

L'industrie pharmaceutique repose sur un modèle économique à haut risque, où d'importants investissements en recherche et développement sont nécessaires pour aboutir à la commercialisation d'un médicament. Pour compenser ces coûts et encourager l'innovation, les laboratoires bénéficient d'une période d'exclusivité grâce aux brevets. Toutefois, à l'expiration de ces brevets, les médicaments perdent leur monopole et doivent faire face à la concurrence des génériques ou biosimilaires, souvent bien moins chers. Ce phénomène, connu sous le nom de « patent cliff », entraîne une chute rapide et significative des revenus. Cette analyse s'intéresse au marché pharmaceutique, afin de mieux comprendre l'impact du « patent cliff » et les stratégies mises en œuvre par les grandes entreprises pour en atténuer les effets.

Membres du jury :

Président :	Monsieur le Professeur Sergheraert Eric, Professeur des Universités, Université de Lille
Directeur, conseiller de thèse :	Monsieur le Professeur Thomas Morgenroth Professeur des Universités, Université de Lille
Assesseur(s) :	Madame Sofia Arnal Associate en fonds d'investissement, Paris Madame Louise Keddar Candidate en thèse de droit, Paris