

Servier mise sur une recherche innovante, centrée sur le patient, et une politique de partenariats collaboratifs ambitieuse

Le secteur de la santé est en pleine évolution avec, notamment, la prise en compte dans sa globalité du parcours de soin du patient. Une nouvelle dynamique se crée ainsi autour de l'accompagnement des patients avec un foisonnement d'initiatives et d'innovations technologiques destinées à proposer des traitements mieux adaptés, améliorer le suivi, favoriser l'observance, le confort et l'autonomie des patients. La création de valeur dans le secteur de la santé ne repose donc plus uniquement sur le médicament ou le dispositif médical, mais aussi sur des services et des solutions autour du traitement. Conséquence de ces évolutions : l'industrie pharmaceutique, si elle souhaite continuer à jouer son rôle d'acteur majeur de la santé, se doit d'élargir son offre et passer d'un modèle de « concepteur de médicaments » à celui de « fournisseur de solutions thérapeutiques innovantes et complètes », associant des traitements médicamenteux et des services personnalisés. En parallèle, le digital influe grandement sur le secteur en créant de véritables opportunités d'innover dans les services de la santé au bénéfice du personnel de santé et du patient.

Pour répondre à ces enjeux industriels, commerciaux et numériques, Servier poursuit la transformation de ses activités de recherche en menant une stratégie d'innovation centrée sur 5 axes majeurs et une politique dynamique de partenariats collaboratifs. En effet, le Groupe parie sur un réseau important de partenaires pour répondre aux besoins de spécialisation et d'innovation de nouveaux médicaments et accélérer le temps de la recherche et de mise sur le marché afin de répondre au mieux aux attentes des patients. Servier compte aujourd'hui plus de cinquante partenariats avec des laboratoires mais aussi avec des biotechs innovantes, des universités et des incubateurs.

La volonté du Groupe est également de s'inscrire dans la santé numérique, en créant et en développant des solutions de e-santé qui soient en synergie et en complémentarité de ses axes thérapeutiques et de ses médicaments. La création en novembre 2016 de la direction *WeHealth by Servier*, qui a pour mission d'investir le champ de la santé connectée, illustre cette ambition.

Avec 25% de son chiffre d'affaires (hors génériques) réinvestis chaque année en R&D, Servier a toujours accordé à la recherche une place prioritaire. Le Groupe s'appuie sur sa stratégie d'innovation, son expertise et l'excellence de ses 2 000 chercheurs pour répondre aux nouveaux enjeux d'un système de santé en pleine mutation dans lequel le patient joue un rôle actif de plus en plus important.

> Devenir un acteur de premier plan en oncologie, dans les maladies neuropsychiatriques et immuno-inflammatoires

En oncologie, Servier se positionne sur trois fronts de bataille prometteurs

22 millions de nouveaux cas par an, telle est l'ampleur des cancers à l'horizon des 20 prochaines années, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Pour répondre aux besoins croissants des patients, Servier a fait de l'oncologie l'un des thèmes prioritaires de sa politique de recherche et développement (R&D). La part de l'oncologie en R&D est ainsi passée de 14% en 2015 à 37% en 2017 et devrait atteindre 50% d'ici 2 ans.

Les programmes de R&D en oncologie du Groupe explorent trois voies : les thérapies ciblées, l'apoptose et l'immuno-oncologie, pour assurer un maximum d'efficacité au bénéfice des patients.

Sur le front des thérapies ciblées, les projets de recherche de Servier concernent une famille d'enzymes, les tyrosines kinases¹, impliquées dans la progression des cancers. Les inhibiteurs de ces enzymes bloquent les événements anormaux qui provoquent la dérégulation des cellules cancéreuses. Ainsi, la molécule S49076, un inhibiteur des kinases MET et AXL, est actuellement en phase clinique chez des patients atteints de certains types de cancers du poumon non à petites cellules.

Le deuxième axe se concentre sur l'apoptose. L'enjeu consiste à provoquer la mort des cellules cancéreuses. Il a été démontré, par de nombreux travaux menés par des équipes du monde entier, que la famille de protéines BCL-2 était surreprésentée dans les cellules cancéreuses et empêchait ces cellules d'entrer en apoptose et donc de mourir. L'objectif des programmes de recherche est donc de cibler avec précision ces protéines afin de rétablir ce mécanisme. Ce travail de recherche, effectué en collaboration avec le Walter & Elisa Hall Institute à Melbourne (Australie), a fait l'objet d'une publication scientifique dans la prestigieuse revue *Nature*².

Enfin, le troisième front de recherche est l'immuno-oncologie. Le principe est de restaurer et de stimuler le système immunitaire afin de lui permettre de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. On utilise, pour cela, des approches biologiques fondées sur les mécanismes naturels de défense de l'organisme. Servier est, dans ce domaine, pionnier avec UCART 19, la première thérapie cellulaire allogénique en essai clinique, développée en partenariat avec Pfizer.

¹ Les tyrosines kinases sont une famille d'enzymes impliquées dans les voies de signalisation qui contribuent à la propagation des cellules cancéreuses. Un inhibiteur de kinase est capable de bloquer l'action d'une ou de plusieurs kinases.

² « *The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models* ». 538, 477-482, 2016.

**FOCUS INNOVATION****UCART 19 : l'immunothérapie, un axe pionnier de lutte contre les cancers**

En 2014, Servier s'est associé à Cellectis, puis en 2015 à Pfizer pour le développement d'UCART 19 dans le traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës en rechute ou réfractaires chez l'adulte et l'enfant. L'objectif est de développer une nouvelle génération de traitements en immuno-oncologie, fondée sur des cellules T allogéniques, pour lutter contre les hémopathies. Cette approche permet de remédier aux limites des thérapies autologues (c'est-à-dire utilisant les cellules du patient modifiées en laboratoire) actuelles en fournissant un médicament basé sur des cellules T allogéniques issues de volontaires sains dont la production peut, par conséquent, être industrialisée pour obtenir un produit « prêt à l'emploi » à disposition de tous les patients.

Le candidat médicament a obtenu aux Etats-Unis le statut de nouveau médicament expérimental en mars 2017.

En février 2014, Servier a acquis les droits exclusifs pour UCART19 auprès de Cellectis. En 2015, le Groupe a cédé à Pfizer les droits exclusifs pour développer et commercialiser la thérapie UCART 19 aux États-Unis tout en conservant les droits exclusifs pour tous les autres pays. A l'issue de ces accords, Servier et Pfizer ont démarré une collaboration portant sur un programme de développement clinique conjoint pour cette immunothérapie anticancéreuse.

Les inhibiteurs de « checkpoints » ou comment débloquer les contrôles immunitaires

Servier et Pieris Pharmaceuticals ont établi en janvier 2017 une alliance stratégique de codéveloppement en immuno-oncologie.

Cette collaboration vise à proposer une série de nouvelles molécules dont plusieurs anticorps bispécifiques, modulateurs de « points de contrôle » immunologiques aussi appelés « checkpoints ». Pour bien comprendre de quoi il s'agit, il faut savoir que le système immunitaire agit par tout un ensemble de « checkpoints » qui activent ou inhibent le système immunitaire. Les cellules cancéreuses se protègent en leurrant et en bloquant, au niveau de ces « checkpoints », les cellules du système immunitaire qui ne sont plus à même de les identifier comme dangereuses et de les détruire. Or les chercheurs ont identifié, depuis plusieurs années, des anticorps monoclonaux appelés « inhibiteurs de checkpoints », capables d'empêcher les tumeurs de se soustraire au système immunitaire. L'excellente efficacité clinique de ces « inhibiteurs de checkpoints » est toutefois limitée car une grande majorité des patients ne répond pas aux thérapies disponibles. La technologie de Pieris est particulièrement innovante car elle permet de coupler deux anticorps qui bloquent simultanément différents « checkpoints » sur la même cellule, augmentant ainsi significativement l'efficacité du traitement.

Cet accord permet à Servier et à Pieris de mener conjointement plusieurs programmes thérapeutiques bispécifiques.



Portefeuille Servier 2017 en oncologie :

- **3 produits** à disposition des médecins et des patients : Muphoran, Pixuvri et Lonsurf
- **12 candidats-médicaments** en développement

> **En neuropsychiatrie, Servier se focalise sur les maladies parmi les plus invalidantes pour les patients**

Expert dans le domaine de la neuropsychiatrie depuis plus de 40 ans, Servier a décidé de focaliser ses activités de recherche sur les maladies neurodégénératives en ciblant les protéinopathies, c'est-à-dire des maladies caractérisées par l'accumulation anormale de certaines protéines, comme c'est le cas notamment dans les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. Particulièrement handicapantes pour le patient, ces maladies ont aussi des impacts directs sur leur famille. En parallèle, Servier s'engage dans le développement de traitements des maladies neuropsychiatriques à fort besoin thérapeutique telles que la sclérose en plaques, l'autisme ou la dépression.



FOCUS INNOVATION

Sclérose en plaques : un espoir pour les patients grâce une approche ciblant la maladie plutôt que les symptômes

Signé en novembre 2014, l'accord entre GeNeuro et Servier porte sur une approche innovante qui permet de s'attaquer à la maladie en amont de la neuro-inflammation et de la neurodégénérescence, alors que les traitements actuels ciblent la neuro-inflammation elle-même et les symptômes en aval, et ne s'attaquent pas à la cause.

Pour cela, Servier et GeNeuro travaillent au développement d'un anticorps monoclonal dirigé contre pHERV-W Env, une protéine toxique agissant en amont de la neuro-inflammation et la neurodégénérescence, présente chez les patients atteints de sclérose en plaques. Au terme des études cliniques de phase 1 et 2, Servier pourra exercer l'option de licence du produit pour tous les marchés à l'exception des États-Unis et du Japon.

Les résultats à 6 mois de l'étude de Phase 2b, CHANGE-MS, ont confirmé le bon profil de sécurité de cette approche. La seconde partie de l'étude est actuellement en cours (résultats attendus au premier trimestre 2018).

**FOCUS INNOVATION****Autisme : des résultats encourageants chez les enfants**

Les travaux de recherche de Neurochlore ont montré que le bumétanide agissait sur les concentrations élevées de chlore dans les neurones, observées dans certaines maladies neurodéveloppementales comme l'autisme. Un essai de phase 2B mené par Neurochlore dans 6 centres en France sur près de 90 enfants (2-18 ans) a montré des résultats prometteurs.

Alors qu'il n'existe aucun traitement pour l'autisme aujourd'hui, le bumétanide pourrait devenir le premier traitement global des symptômes clés de l'autisme, notamment le déficit social et les comportements stéréotypés.



Portefeuille Servier 2017 en neuropsychiatrie :

- 4 produits à disposition des médecins et des patients : **Arcalion, Trivastal, Stablon et Valdoxan**
- 3 candidats-médicaments en développement

> Pour les maladies immuno-inflammatoires, Servier cible ses efforts sur trois pathologies

Les maladies immuno-inflammatoires et les maladies auto-immunes recouvrent de nombreuses pathologies déclenchées ou caractérisées par une réponse inadaptée du système immunitaire qui se retourne contre les propres cellules du patient.

Servier a choisi de porter ses efforts de recherche sur trois d'entre elles, pour lesquelles il existe un besoin médical très fort : le lupus érythémateux disséminé; la sclérodémie systémique, qui atteint environ 30 000 patients en Europe, et la maladie de Sjögren, 2^e maladie auto-immune la plus fréquente, qui affecte environ 190 000 patients en Europe.

Les traitements de ces maladies se limitent aux corticoïdes et aux immunomodulateurs. Ces dernières années les traitements biologiques ont permis une certaine avancée, mais c'est encore insuffisant. Ces traitements ne sont pas en mesure de guérir la maladie. En moyenne seuls un tiers des patients traités entreront en rémission clinique, au prix parfois de nombreux effets indésirables et d'un risque important d'échappement au traitement.

Dans cette optique, des programmes de recherche sont en cours avec OSE Immunotherapeutics dans la maladie de Sjögren, ainsi qu'avec ILTOO Pharma dans le lupus érythémateux disséminé dans un premier temps, puis dans plusieurs autres maladies auto-immunes.



Portefeuille Servier 2017 en maladies immuno-inflammatoires :

- 4 candidats-médicaments en développement

> Renforcer une position de leader historique dans les maladies cardiovasculaires et le diabète

Servier : numéro 2 européen dans les maladies cardiovasculaires et 1^{er} dans l'hypertension artérielle (HTA)

Les maladies cardiovasculaires représentent un ensemble de troubles qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles constituent la première cause de mortalité dans le monde. En raison de leur fort impact sur la santé publique, Servier a toujours placé ces maladies au centre de ses activités de recherche et développement. Le Groupe est aujourd'hui le deuxième acteur de l'industrie pharmaceutique en Europe luttant contre ces maladies. Son offre est composée de 14 médicaments mis à disposition des patients et des médecins pour traiter l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, la maladie coronaire et la maladie veineuse. Chaque jour, plus de 17 millions de patients dans le domaine cardiovasculaire sont traités par les médicaments Servier dans le monde.

En 2016, Servier a signé un accord avec un partenaire américain, AMGEN, pour la commercialisation dans l'Union Européenne et la Communauté des Etats Indépendants, y compris la Russie, d'un nouveau candidat médicament pour le traitement des patients souffrants d'insuffisance cardiaque chronique, l'omecamtiv mecarbil. Cette molécule constitue une approche très innovante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, qui touche plus de 23 millions de personnes dans le monde. Suite aux résultats positifs de l'étude COSMIC-HF^[1], un essai de phase 2 qui a évalué ce traitement chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, Servier et Amgen poursuivent le programme de développement de l'omecamtiv mecarbil en phase 3, en collaboration avec le laboratoire américain Cytokinetics.



Portefeuille Servier 2017 en cardiovasculaire et pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

- **3 produits** à disposition des médecins et des patients en insuffisance cardiaque : Procoralan, Implicor, Vastarel. Carivalan est en attente d'autorisation de mise sur le marché
- **9 médicaments** à disposition des médecins et des patients en HTA, qui font de Servier le seul laboratoire pharmaceutique à proposer une gamme aussi étendue aux patients : Coversyl, Cosyrel, Coveram, Natrilix, Natrixam, Preterax, Triplixam, Triveram, Viacoram
- **4 molécules** en développement

^[1] Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure

Le diabète de type 2 : une approche plus personnalisée

Le diabète est la septième cause de décès dans le monde et constitue également la première cause d'insuffisance rénale, de cécité chez l'adulte et d'amputation des membres inférieurs. C'est pourquoi le Groupe Servier a toujours fait du traitement du diabète de type 2 et de ses complications l'une de ses priorités.

S'il n'y a pas d'infléchissement majeur des modes de vie, ni de nouveaux traitements au cours des 10 à 15 prochaines années, 642 millions de personnes devraient être diabétiques en 2040, soit une progression de 50 % en seulement un quart de siècle.

Les approches suivies par Servier devraient permettre de cerner avec davantage de précision l'origine et le processus évolutif de la maladie et d'identifier les groupes de patients pour lesquels une stratégie thérapeutique adaptée et personnalisée serait possible.

Servier participe au programme européen Innovative Medicines Initiative (IMI), fruit d'un partenariat entre la Commission Européenne et l'industrie pharmaceutique. Le Groupe participe également à trois autres programmes destinés à favoriser l'accès à l'innovation dans le domaine du diabète : DIRECT, IMIDIA et RHAPSODY. Ces programmes visent à mieux comprendre pourquoi certains patients diabétiques ont une maladie plus évolutive que d'autres.



Portefeuille Servier 2017 en diabète :

- 1 médicament à disposition des médecins et des patients : Diamicron (sous plusieurs formes)
- 1 candidat-médicament en développement
- 4 programmes de recherche en cours

> Une recherche 3.0

WeHealth : une nouvelle direction e-santé pour mieux répondre aux besoins des patients

WeHealth by Servier est la nouvelle direction e-santé du groupe. Elle a pour vocation d'améliorer l'accompagnement des patients dans leur quotidien, en proposant des services innovants et connectés, pour un meilleur suivi et une réactivité accrue en cas de besoin d'adaptation du traitement. Il s'agit, pour Servier, d'investir le champ de la santé connectée en adoptant une approche de codéveloppement de produits ou services simples d'utilisation, à partir d'innovations portées par des start-ups partout dans le monde.

**FOCUS INNOVATION****Cardioskin, un vêtement connecté**

En collaboration avec la start-up BioSerenity, *WeHealth by Servier* a développé le Cardioskin, un vêtement connecté aussi léger qu'un sous-vêtement et lavable plusieurs fois (jusqu'à 35). Conçu pour être porté 24h/24, il détecte en temps réel les troubles du rythme cardiaque grâce à des capteurs intégrés.

Transmises au médecin, les données captées par le Cardioskin lui permettent de suivre en continu les paramètres de son patient et d'établir un diagnostic précis de sa pathologie.

Cardioskin a obtenu le marquage CE. Son lancement est prévu en 2018.



Cardioskin, un T-shirt connecté pour monitorer l'activité cardiaque

**FOCUS INNOVATION****Un outil de télémédecine pour améliorer la prise en charge des patients cardiaques**

La direction e-santé de Servier a développé conjointement avec la société CardioRenal, une solution ambulatoire individuelle connectée. Sous forme d'un petit boîtier, le dispositif détecte, par l'analyse de trois biomarqueurs sur une seule goutte de sang, les signes avant-coureurs d'un problème cardiaque chez les patients. Ce dispositif s'adresse aux patients en cours de stabilisation de traitement. Analysées par un algorithme spécifique, les données sont transmises en temps réel au médecin qui peut réagir de façon efficace et rapide et ainsi prévenir une réhospitalisation de son patient.

La solution apporte plusieurs avantages fondamentaux :

- Réduire le taux de réhospitalisations, contraignantes pour le patient et très coûteuses pour le système de santé ;
- Améliorer le suivi du patient et le rassurer grâce à la surveillance continue par son médecin ;
- Proposer au patient un traitement plus personnalisé et plus efficace qui prend en compte ses besoins réels et ses spécificités.

Deprexis® : une thérapie en ligne efficace dans la prise en charge de la dépression

Servier s'est associé à GAIA, pionnier mondial des thérapies numériques, pour développer une thérapie cognitivo-comportementale en ligne, destinée à accélérer le retour à la vie normale. Ce dispositif médical offre aux patients un soutien thérapeutique sur mesure par la simulation d'interventions de thérapies cognitivo-comportementales efficaces, modernes et personnalisées.

Cette avancée médicale propose une interface utilisateur conviviale, associée à un logiciel d'intelligence artificielle, qui garantit un ajustement permanent aux réponses du patient par rapport aux questions posées, permettant de s'adapter à ses besoins et de stimuler son intérêt.

En complément d'une thérapie médicamenteuse, ou du suivi par un professionnel, Deprexis® a montré son efficacité dans 9 études différentes réalisées auprès de près de 2 000 patients.

Déjà commercialisé par Servier en Allemagne, ce dispositif complémentaire aux traitements devrait être prochainement déployé dans de nombreux pays.

Un centre dédié à l'innovation thérapeutique à Saclay, pour une recherche toujours plus ambitieuse et innovante

A l'horizon 2021, l'ensemble des équipes de recherche France du Groupe (600 chercheurs) sera réuni sur un site unique au sein du pôle d'innovation scientifique de Paris Saclay.

D'une superficie d'environ 45 000 m², le bâtiment, qui représente un investissement de l'ordre de 260 millions d'euros, pourra accueillir jusqu'à 800 personnes. Son approche architecturale favorisera l'esprit d'équipe, la transversalité et l'ouverture, dans un environnement propice à l'expression des idées et des talents.



Institut de recherche Servier Paris - Saclay

Ce bâtiment est conçu pour être le plus modulable possible, afin d'en garantir l'adéquation avec les évolutions technologiques et scientifiques à venir, le tout dans un engagement écologique fort.

Le futur centre de recherche s'inscrit pleinement dans l'ambition stratégique du Groupe qui est d'être un acteur clé de l'innovation en santé. Il a pour mission d'incarner les valeurs du groupe notamment l'esprit d'équipe, la transversalité et l'ouverture, dans un environnement propice à l'expression des idées et des talents. Résolument tourné vers *l'open innovation* et doté des meilleures technologies, le centre comprendra des laboratoires, des salles projets ainsi qu'un hôtel à projets qui accueillera des startups et des projets innovants du monde entier.

Ce centre permettra aux chercheurs d'interagir avec de nombreuses autres parties prenantes du parcours de soin, afin d'assurer que le patient soit constamment au cœur des programmes de recherche et bénéficie de réponses toujours plus efficaces et rapides.

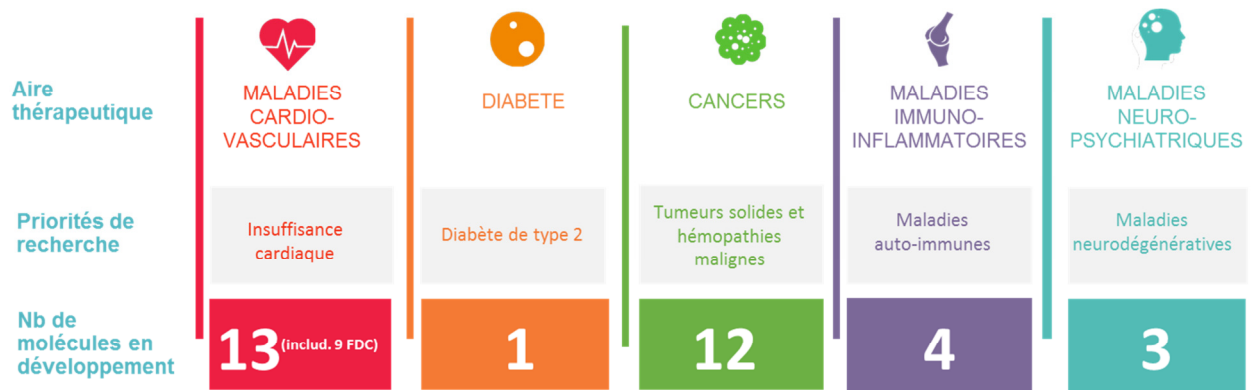
> La R&D Servier en bref



CHIFFRES CLES 2017

- 25% du chiffre d'affaires (hors génériques) réinvestis chaque année en R&D ;
- 2 200 chercheurs dans le Groupe répartis dans 3 centres de recherche dans le monde dont 2 en France ;
- 51 alliances actives avec des biotechs, start-ups et laboratoires français et étrangers ;
- 33 candidats médicaments en développement clinique en 2017, dont 20 nouvelles entités moléculaires dans 5 aires thérapeutiques majeures : les cancers, les maladies neuropsychiatriques et immuno-inflammatoires, les maladies cardiovasculaires et le diabète.

5 AXES MAJEURS POUR INNOVER



A propos de Servier

Servier est un laboratoire pharmaceutique international gouverné par une Fondation à but non lucratif, et dont le siège se trouve en France. S'appuyant sur une solide implantation internationale dans 148 pays et sur un chiffre d'affaires de 4 milliards d'euros en 2016, Servier emploie plus de 21000 personnes dans le monde. La croissance du groupe repose sur la recherche constante d'innovation dans cinq domaines d'excellence : les maladies cardiovasculaires, le diabète, les cancers, les maladies immuno-inflammatoires et les maladies neurodégénératives, ainsi que sur une activité dans les médicaments génériques de qualité. Etant totalement indépendant, le Groupe réinvestit 25 % du chiffre d'affaires des médicaments Servier en Recherche et Développement et utilise tous ses bénéfices au profit de sa croissance.

Pour plus d'informations sur le Groupe : <http://www.servier.com/>

Retrouvez Servier sur les réseaux sociaux :   

Contacts presse

Sonia MARQUES : media@servier.com – Tél. +33 (0)1.55.72.40.21 / + 33 (0) 7 84 28 76 13

Karine BOUSSEAU : media@servier.com – Tél. : +33 (0)1.55.72.60.37