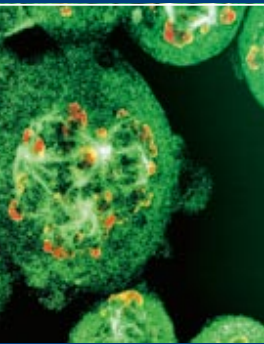


Rapport Sommaire **2008**



La valeur par l'innovation

Principaux chiffres

Groupe Boehringer Ingelheim

Montants en millions d'euros, sauf indication contraire	2008	2007	Variation
Chiffre d'affaires mondial	11 595	10 952	6 %
<i>par région</i>			
Europe	33 %	33 %	
Amériques	48 %	50 %	
Asie, Australasie, Afrique	19 %	17 %	
<i>par secteur d'activité</i>			
Santé humaine	96 %	96 %	
Santé animale	4 %	4 %	
Recherche et développement	2 109	1 900	11 %
Charges de personnel	3 004	2 886	4 %
Nombre des effectifs	41 300	39 800	4 %
Résultat d'exploitation	1 980	2 100	-6 %
Résultat d'exploitation en % du C.A.	17,1 %	19,2 %	
Résultat après impôts	1 428	1 812	-21 %
Résultat après impôts en % du C.A.	12,3 %	16,5 %	
Capitaux propres	4 703	3 372	39 %
Rentabilité des capitaux propres	42,2 %	35,0 %	
Cash-flow	1 997	2 392	-17 %
Investissements en immob. corp.	665	654	2 %
Amortissement d'immob. corp.	453	432	5 %

Sommaire

- 1 L'ambition de Boehringer Ingelheim :
« La valeur par l'innovation »
- 2 Les temps forts de 2008
- 6 **Organes de direction**
- 8 **Responsabilité d'entreprise**
- 9 *La parole est aux fleurs*
- 10 Responsabilité d'entreprise
- 12 Protection de l'environnement et du travail
- 14 Nos collaborateurs
- 16 **Recherche et développement**
- 17 *Un violon d'Ingres avec passion – une compensation
bienvenue au travail de recherche*
- 18 Notre stratégie de R&D
- 20 Nos sites de R&D
- 22 Activités précliniques de R&D
- 24 Développement clinique
- 26 2008 – l'année des études marquantes
- 28 **Nos activités**
- 30 **Santé Humaine**
- 31 *Courage et persévérance dans la lutte contre la BPCO*
- 32 Médicaments délivrés sur ordonnance
- 35 Génériques délivrés sur ordonnance
- 37 Produits grand public (CHC)
- 40 **Fourniture de produits et Clients industriels**
- 41 *ACTILYSE® – Vingt années de lutte contre les accidents
vasculaires cérébraux*
- 42 Clients industriels
- 43 Biopharmacie
- 45 Production pharmaceutique
- 46 Chimie pharmaceutique
- 48 **Santé Animale**
- 49 *Ma reine des grands fauves recommence à bondir !*
- 50 Santé Animale
- 52 Mentions légales

Boehringer Ingelheim est un groupe axé sur la recherche et composé de sociétés qui se consacrent à la recherche et au développement, à la fabrication et à la commercialisation de produits pharmaceutiques qui améliorent la santé et la qualité de vie. Notre activité comprend la santé humaine et la santé animale. Boehringer Ingelheim emploie 41 300 collaborateurs dans 138 entreprises du Groupe à travers le monde. Nous possédons des sites de recherche et de développement dans 10 pays et des sites de production dans 16 pays. Les dépenses de recherche et de développement concernant les médicaments délivrés sur ordonnance représentent plus de 19 % du chiffre d'affaires net de ce segment. Notre siège se trouve à Ingelheim, la ville d'Allemagne où l'entreprise familiale a été fondée en 1885.

L'ambition de Boehringer Ingelheim : « La valeur par l'innovation »

Les objectifs et les principes de Boehringer Ingelheim peuvent être résumés en une seule phrase : la valeur par l'innovation. Cette ambition nous a permis de conforter nos points forts et de développer nos spécificités. Dans un monde marqué par la concurrence et en mutation rapide, les valeurs des produits, des services et des entreprises sont elles aussi en constante évolution. Aujourd'hui, on ne peut créer une authentique valeur pour les clients que si l'on parvient à produire sans relâche de l'innovation et à perfectionner les approches qui ont fait leurs preuves.

Les temps forts de 2008

Comme les années précédentes, 2008 a été placée sous le signe de la réussite pour Boehringer Ingelheim. En dépit des changements intervenus sur les marchés pharmaceutiques mondiaux et de la crise du système financier international, la croissance de notre entreprise est restée orientée à la hausse.

Boehringer Ingelheim, qui a écrit une nouvelle page de l'histoire de sa réussite comme entreprise pharmaceutique indépendante à croissance dynamique, a encore connu en 2008 une progression supérieure à la moyenne, dépassant le marché mondial pour la neuvième année d'affilée. Mais aussi et surtout, nos médicaments novateurs ont soulagé des millions de malades.

En 2008, comme les années précédentes, nous avons encore pu faire avancer nos projets dans les phases ultérieures du développement clinique et assurer notre avenir, grâce à des investissements sans cesse croissants dans la recherche et le développement.

Nos résultats commerciaux

En 2008, le chiffre d'affaires net du groupe s'affiche à 11,595 milliards d'euros. Notre croissance s'élève à 9,5 % après correction des effets de change et à 5,9 % sur une base en euros.

Dans notre domaine d'activité principal, la Santé humaine, le segment des médicaments éthiques (délivrés sur ordonnance) atteint 11,128 milliards d'euros, soit une progression de 9,1 % après correction des effets de change (5,5 % en euros). Grâce à cela, nous figurons parmi les entreprises pharmaceutiques dont la croissance est la plus rapide. Nous avons obtenu une part de marché de 2 % (d'après la banque de données IMS), confortant ainsi notre position dans le peloton de tête des entreprises pharmaceutiques.

Comme prévu, nos dépenses de R&D ont connu en 2008 une progression plus que proportionnelle (+11 % par rapport à l'année précédente). En conséquence, le résultat d'exploitation de 1,980



Wolfram Carius, Andreas Barner, Engelbert Tjeenk Willink, Hubertus von Baumbach (de gauche à droite)

milliard d'euros marque un recul de 5,7 % par rapport à l'année précédente, ce qui correspond à un rendement du chiffre d'affaires de 17,1 %. Heureusement, tous nos produits essentiels ont également enregistré une nette progression en 2008 et ont, une fois encore, amélioré leur position sur le marché. Avec un chiffre d'affaires supérieur à 1 milliard de dollars dans chaque cas, nos produits phares SPIRIVA®, MICARDIS®, ALNA®/FLOMAX® et SIFROL®/MIRAPEX® ont réalisé, ensemble, un chiffre d'affaires net supérieur à 5 milliards d'euros et ont progressé en moyenne de plus de 10 % par rapport à l'année précédente.

Notre segment Produits grand public (Consumer Health Care, CHC) affiche lui aussi une évolution favorable en 2008, avec une progression du chiffre d'affaires de 5,4 % après correction des effets de change (4,3 % en euros) à 1,190 milliard d'euros.

Avec un chiffre d'affaires de 819 millions d'euros, notre segment Clients industriels a enregistré une belle croissance de 12,3 % après correction des effets de change (10,8 % en euros). Dans ce résultat, les produits biopharmaceutiques se sont taillés la part du lion, avec une progression du chiffre d'affaires à 569 millions d'euros, soit +22,8 %. Dans le domaine de la biopharmacie, Boehringer Ingelheim est une entreprise de pointe en matière de développement et de production.

Dans le secteur Santé animale, le chiffre d'affaires net 2008 a enregistré une progression notable de 19,5 % après correction des effets de change (14,4 % en euros), pour s'afficher à 467 millions d'euros. Ce résultat a permis à Boehringer Ingelheim de figurer en 2008 parmi les entreprises à plus forte croissance du secteur vétérinaire.

Nos études importantes

En 2008, Boehringer Ingelheim a publié les résultats des études importantes ONTARGET®, PROFESS®, TRANSCEND®, UPLIFT® et ECASS 3™. Nos études vont élargir les connaissances médicales concernant trois causes de décès fréquentes – les maladies cardiovasculaires, l'accident vasculaire cérébral et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) – et améliorer le traitement de ces maladies. Jusqu'en 2020, celles-ci vont encore constituer les trois causes de décès les plus fréquentes.

Les hommes au cœur de l'entreprise

Le climat qui règne dans notre entreprise est excellent. Reconnu dans le monde entier, l'intérêt que présente Boehringer Ingelheim comme employeur de prédilection a été confirmé une fois de plus par des enquêtes réalisées l'année dernière par des instituts de sondage indépendants renommés.

Des stades de développement avancé pour nos produits

En 2008, nos produits ont bien progressé pour parvenir aux stades ultérieurs du développement clinique, à telle enseigne que nous avons la conviction de pouvoir très bientôt mettre sur le marché d'autres nouveaux produits issus de notre activité de recherche et développement.

Dans notre vivier de produits pour les maladies métaboliques, nous avons des antidiabétiques oraux qui sont concluants et se trouvent à des stades avancés du développement clinique. C'est ainsi que Boehringer Ingelheim s'affirme dans le domaine des médicaments

pour le traitement du diabète de type II. De même, notre vivier de produits oncologiques a connu une évolution favorable et, avec quatre principes actifs postulants, il est désormais bien pourvu.

Nouveaux lancements

En 2008, Boehringer Ingelheim a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour le PRADAXA® dans l'indication de la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les personnes ayant subi une prothèse totale de la hanche ou du genou.

Perspectives et engagement

En notre qualité de membres de la Direction de l'entreprise, nous avons la volonté de poursuivre, avec l'ensemble des collaboratrices et collaborateurs du groupe, le renforcement de l'avenir de Boehringer Ingelheim, afin de relever les défis qui se présentent. Conformément aux attentes, nos chiffres d'affaires vont être grevés à moyen terme par l'expiration de brevets mais, grâce à des investissements, nous préparons parallèlement de nouveaux lancements qui assureront la croissance future de l'entreprise. En outre, nous anticipons des changements significatifs et une plus grande volatilité du contexte économique général, dont nous surveillons constamment les répercussions sur l'entreprise et contre lesquels nous agissons résolument.

Nous avons pour objectif de placer l'entreprise sur la voie du succès dans un environnement économique dynamique et en pleine mutation, afin de pouvoir continuer à proposer aux malades les meilleurs médicaments possibles pour le traitement de leurs affections.

Organes de direction

Comité des actionnaires

CHRISTIAN BOEHRINGER
Président du comité des
actionnaires

ALBERT BOEHRINGER

CHRISTOPH BOEHRINGER

ERICH VON BAUMBACH JR.

FERDINAND VON BAUMBACH

DR MATHIAS BOEHRINGER

Comité consultatif

**PR. DR MICHAEL
HOFFMANN-BECKING**
Avocat, Düsseldorf
Président du comité consultatif

EGBERT APPEL
Trustee du trust familial
Martin Hilti
Membre du conseil de la
fondation et gérant de la
fondation Hilti
(depuis le 01.01.2009)

DR ROLF-E. BREUER
Frankfurt am Main
(jusqu'au 31.12.2008)

DR ANDREAS KREIMEYER
Membre du directoire
et Président de la
division Recherche
BASF SE
(depuis le 01.08.2008)

PR. DR FREDMUND MALIK
Président du conseil
d'administration
Malik Management
Zentrum St. Gallen AG

Directoire (jusqu'au 31.12.2008)

DR ALESSANDRO BANCHI
Président du directoire
Division Pharmacie,
Marketing et ventes

PR.* DR DR ANDREAS BARNER
Vice-président du directoire
Division Recherche et
développement pharmacie
et médecine

DR HANS-JÜRGEN LEUCHS
Division Exploitation
Division Santé animale

PR. DR MARBOD MUFF
Division Finances
Division Ressources humaines

Directoire (depuis le 01.01.2009)

PR.* DR DR ANDREAS BARNER
Président du directoire
Division Recherche et
développement
pharmacie et médecine

HUBERTUS VON BAUMBACH
Division Finances
Division Santé animale

PR. H. C. DR WOLFRAM CARIUS
Division Ressources humaines
et exploitation

ENGELBERT TJEENK WILLINK
Division Pharmacie,
Marketing et ventes

** République d'Autriche*

La parole est aux fleurs

Lena Gresser, une joviale jeune femme de 22 ans, prend tous les jours le train entre son domicile à Mayence et son lieu de travail, le siège de Boehringer Ingelheim à Ingelheim am Rhein. Elle suit une formation de fleuriste dans l'unité opérationnelle Aménagement des terrains et espaces verts.

Et ce n'est pas le syndrome de Down qui l'empêche de s'épanouir dans son métier. Le projet pilote auquel participe la jeune femme a pour but de montrer que son handicap ne fait pas obstacle à une formation professionnelle « normale ». L'entreprise a complètement intégré Lena dans une équipe, avec un soutien important d'organismes extérieurs. Sa forte motivation, sa passion pour le travail et son sérieux ont vivement impressionné les collègues de Lena. « Je suis vraiment contente de me rendre à mon travail », a déclaré la jeune femme. « Tous les jours, j'apprends quelque chose de nouveau, et puis, j'ai toujours eu envie de travailler avec des fleurs ».

Lancé en 2008, le projet pour Lena n'est que l'un des nombreux exemples de la responsabilité d'entreprise active de Boehringer Ingelheim.



LENA GRESSER *Son handicap n'est pas un obstacle à une solide formation professionnelle.*

Responsabilité d'entreprise

La responsabilité qu'exerce notre entreprise est extrêmement variée.

A cet égard, les besoins des malades revêtent une importance primordiale. La recherche active de l'innovation et des succès médicaux est le moteur de nos activités. Et nos collaboratrices et collaborateurs sont au cœur de nos efforts.

Notre engagement citoyen englobe l'aide aux malades, à nos voisins et à la société dans son ensemble.

L'aide aux malades

Depuis huit ans, dans le cadre de notre programme « VIRAMUNE® Donation Programme » (VDP) (Programme de dons de VIRAMUNE®), nous distribuons gratuitement notre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse VIRAMUNE® (névirapine) dans les pays en voie de développement particulièrement touchés par le Sida, afin de prévenir la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant lors de l'accouchement. Dans le cadre de ce projet, 169 programmes d'aide ont bénéficié d'un soutien dans 59 pays en 2008.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter : www.boehringer-igelheim.com/corporate/news/information_material/hiv_policy_paper.pdf

L'aide à nos voisins

Nos activités couvrent de nombreux domaines, dont la protection des enfants, des projets sanitaires, des programmes de formation, la protection de l'environnement et l'aide en cas de catastrophe.

Les paragraphes qui suivent présentent des exemples de nos activités régionales.

Amérique du Nord et du Sud

Aux Etats-Unis, dans la région de Greater Danbury (Connecticut), la fondation Boehringer Ingelheim Cares gère, conjointement avec

AmeriCares, un programme d'aide qui prodigue des soins médicaux gratuits à l'aide d'un dispensaire mobile, ce qui permet aux médecins et aux infirmières de traiter à titre bénévole des malades qui, sinon, ne bénéficieraient peut-être d'aucune prise en charge médicale.

Au Mexique, nous avons lancé en 2008, pour les enfants de nos collaborateurs, le programme de formation écologique qui encourage le reboisement autour du terrain de l'entreprise.

Asie, Australie, Afrique

A Gaborone, au Botswana, le centre pédagogique « Boehringer Ingelheim Training and Facilitation Unit » favorise la formation médicale de médecins généralistes et de spécialistes, de médecins du travail, de personnels soignants, de pharmaciens, de préparateurs en pharmacie, de spécialistes en pharmacie hospitalière et de spécialistes de la gestion logistique de médicaments.

En Afrique du Sud, notre entreprise parraine le programme « Turning the Tide » pour l'éducation et la formation de collaborateurs du secteur de la santé, avec le VIH comme axe principal. Jusqu'ici, un millier de participants a suivi ce programme.

Le violent séisme qui a secoué la province chinoise du Setchouan en 2008, a permis aux collaborateurs de Boehringer Ingelheim Chine d'agir immédiatement. Des fonds ont été alloués par l'intermédiaire des initiatives de la commission R&D Pharmaceutical Association Committee (RDPAC), une organisation non gouvernementale d'intérêt commun. De plus, de grandes quantités de médicaments ont été fournies pour les premiers secours. En collaboration avec notre distributeur local, China National Pharmaceutical Group, nous avons pu nous assurer que les populations de la zone frappée par le séisme recevaient ces médicaments à temps.

Europe

En Espagne, à Sant Cugat, Boehringer Ingelheim s'est associée avec le conseil municipal pour contribuer à l'information sanitaire et à la promotion de la responsabilité commune au sujet des dangers du tabac.

En Turquie, Boehringer Ingelheim a lancé le projet « Bibliothèques créatives » qui aide les élèves d'écoles primaires défavorisées à assumer une responsabilité sociale et stimule leur créativité grâce à la promotion de la lecture et de l'écriture.

Protection de l'environnement et du travail

L'activité économique ne peut être couronnée de succès que si elle intègre des aspects sociaux et écologiques.

En matière de protection de l'environnement et de sécurité du travail, nous avons établi de longue date des critères qui s'appliquent dans le monde entier. Tous nos sites sont dotés de systèmes de management permettant de garantir, outre le respect des dispositions législatives, un processus d'amélioration continue qui repose sur la définition d'objectifs et des programmes d'action correspondants. Des audits effectués régulièrement par le siège de l'entreprise, assurent le respect des critères et la fonctionnalité des systèmes.

Green Chemistry

La production de principes actifs de médicaments est inévitablement liée aux effets des émissions et des déchets sur l'environnement. Il est également de notre intérêt de réduire au maximum ces effets parce qu'en règle générale cela induit ultérieurement des réductions de coûts. En 2008, notre site américain de R&D a adhéré à l'initiative « Green Chemistry » (chimie verte) de l'American Chemical Society.

Manipulation de substances très puissantes

La manipulation de substances très puissantes est un thème important de l'industrie pharmaceutique. Pour protéger la santé de nos collaborateurs dans les usines, nous fixons des seuils d'exposition à ces substances et veillons à ce qu'ils soient respectés.

Mise en conformité avec les nouvelles exigences juridiques

En 2008, nos activités ont privilégié la mise en conformité avec les

nouvelles exigences juridiques conformément au règlement REACH (« enregistrement, Evaluation, Autorisation et restrictions des substances Chimiques »). Nous avons recensé sur nos sites européens toutes les substances pertinentes pour l'enregistrement REACH et les avons préenregistrées auprès de l'Agence européenne des produits chimiques, dans le délai imparti. En outre, nous préparons la mise en conformité avec le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) des Nations Unies, lequel doit être transposé dans le droit communautaire en 2009.

Médicaments et environnement

La prise de médicaments entraîne inévitablement la pénétration de substances actives dans l'environnement en raison de leur élimination par l'organisme des malades. Nous contribuons à ce que le risque en résultant éventuellement puisse être évalué d'une manière scientifiquement fondée. Dans le cadre d'une initiative de l'industrie suédoise (voir www.fass.se), nous communiquons des données sur les principes actifs des médicaments ainsi que des données pertinentes pour l'environnement.

Renforcement de la culture de la sécurité

La sécurité et la santé de nos collaborateurs étant notre bien le plus précieux, nous avons lancé sur nos sites d'Allemagne, des Etats-Unis et du Brésil des initiatives de grande envergure pour renforcer davantage encore notre culture de la sécurité. Parallèlement, l'adoption en 2008 par la Direction de l'entreprise du règlement relatif à la sécurité de l'équipe de vente a envoyé un signal fort montrant que nous redoublons d'efforts pour améliorer cette sécurité. En effet, les accidents les plus fréquents et les plus graves se produisent dans l'équipe de vente et dans la production.

Nous continuons à nous occuper de nombreux autres sujets qui sont décrits sur le site www.boehringer-ingelheim.com/ehs.

Nos collaborateurs

Notre modèle et notre ambition – « La valeur par l'innovation » – déterminent notre action.

Dès lors, nous sommes à même d'employer à bon escient le potentiel de nos 41 300 collaboratrices et collaborateurs qui, un peu partout dans le monde, partagent notre quête de l'innovation, et de valoriser leurs points forts. Ceux-ci nous permettent aussi de créer un environnement de travail qui soutient et motive nos collaboratrices et collaborateurs dans la recherche de l'innovation, des performances optimales, du rendement et de l'équité.

Un employeur de prédilection

Sans cesse reconnu, l'intérêt que présente Boehringer Ingelheim comme employeur de prédilection a été confirmé par des enquêtes d'instituts de sondage indépendants renommés – ce qui renforce notre confiance dans notre culture d'entreprise originale et notre environnement de travail.

Nos réponses aux développements extérieurs

Compte tenu des défis sans pareils pour l'économie mondiale et de la concurrence renforcée, nous veillons à renforcer les capacités de notre entreprise et de nos collaborateurs, afin de pouvoir continuer à agir avec efficacité et succès dans un univers commercial de plus en plus complexe.

Comme notre groupe a des collaboratrices et des collaborateurs dans 138 filiales et affiliées de par le monde, nous avons accès à des moyens efficaces pour connaître les nouveaux besoins des clients et nous sommes en mesure d'occuper une position de pointe dans les développements technologiques et scientifiques les plus récents. De plus, nous tirons parti des perspectives très diverses, marquées par des cultures différentes, de nos collaborateurs. Le renforcement de ce réseau nous procure d'innombrables ressources pour l'échange de connaissances et la création de savoir – pour le plus grand profit de tous.

Le développement des connaissances linguistiques et technologiques, l'encouragement des compétences interculturelles et le recueil d'expériences qui font porter le regard sur des développements mondiaux revêtent une importance fondamentale. Avec une approche de grande envergure qui s'inscrit dans la durée, nous encourageons l'apprentissage tout au long de la vie, le développement de l'employabilité, la gestion de la diversité, la conciliation de la vie professionnelle et de la vie de famille ainsi que le maintien et l'amélioration de la santé.

Formation continue et perfectionnement

La formation continue et le perfectionnement de chacun de nos collaborateurs ont une importance fondamentale pour la réussite de notre entreprise.

L'Académie Boehringer Ingelheim joue un rôle important dans la réalisation de nos objectifs d'internationalisation et d'apprentissage tout au long de la vie. Elle propose à tous nos collaborateurs une multitude d'options, sur le plan local et international, pour l'évolution personnelle dans de nombreux domaines.

En 2008, cent vingt stagiaires ont suivi notre programme international de perfectionnement en gestion (International Management Development Program, ou IMDP) d'une durée de quatorze mois.

Confirmation de notre intérêt pour la famille

Depuis toujours, nous tenons absolument à être une entreprise attachée à la famille. Pour offrir à nos collaboratrices et collaborateurs un bon équilibre entre vie professionnelle et vie de famille, nous soumettons régulièrement notre politique du personnel à un audit extérieur.

Effectif moyen	2008	2007
Production	12 600	12 502
Administration	5 299	5 095
Marketing et vente	15 909	15 095
Recherche et développement	6 788	6 405
Apprentis	704	703
	41 300	39 800

Un violon d'Ingres avec passion – une compensation bienvenue
au travail de recherche

Dans l'industrie pharmaceutique, une activité de recherche et développement exige une abondance d'idées, de la détermination, de la persévérance et l'aptitude à s'intégrer dans une équipe. Entre la découverte d'une première molécule et le médicament prêt à être mis sur le marché, il s'écoule des années. Dès lors, une bonne forme psychique et physique peut jouer un grand rôle dans la réussite d'un programme de R&D.

Le Dr Heike Neubauer, directrice de laboratoire au centre de recherche Boehringer Ingelheim de Biberach, est consciente de la nécessité d'une bonne forme physique et psychique. Et, de fait, elle pratique avec passion un violon d'Ingres qui lui permet de très bien « décompresser » après son travail quotidien dans la recherche – la peinture. Son activité est axée sur la découverte de nouvelles molécules qui pourraient éventuellement être efficaces comme médicaments contre l'obésité et le diabète.

« Pour moi, la peinture ressemble à bien des égards au travail de recherche. Il faut posséder des connaissances techniques, s'exercer, être persévérant et faire preuve de créativité – il faut savoir être non-conformiste. La peinture aide à voir les choses d'un autre œil ».

DR HEIKE NEUBAUER « Pour moi, la peinture est, à plus d'un titre, comme la recherche. »

Notre stratégie de R&D

Chez Boehringer Ingelheim, l'activité de recherche et développement (R&D) est depuis toujours le moteur principal de la découverte de nouveaux médicaments novateurs, notamment pour le traitement de maladies pour lesquelles le mode de traitement existant est insuffisant.

En outre, notre quête constante de l'innovation pharmaceutique a débouché sur des alliances couronnées de succès dans le domaine de la recherche et des collaborations extérieures avec des instituts universitaires, des entreprises de biopharmacie et de jeunes entreprises.

L'axe de notre R&D

Notre stratégie de R&D est axée sur les domaines thérapeutiques suivants : système nerveux central (SNC), maladies cardiovasculaires, immunologie/inflammation, maladies métaboliques, oncologie, maladies respiratoires et virologie.

La productivité accrue de notre recherche a permis de constituer un vivier de produits qui est parfaitement équilibré et se compose de nombreux principes actifs appelés « First-in-class » et « Best-in-class » (entités moléculaires nouvelles, ou EMN) et d'une forte proportion de produits qui se trouvent à un stade avancé de leur développement clinique.

Le flux constant de substances chimiques novatrices a largement contribué à la constitution de notre actuel vivier de produits. Un autre élément de notre stratégie réside dans la recherche et le développement de nouveaux principes actifs biologiques dans notre segment Biopharmacie, par la recherche en interne, mais aussi par la production sur nos sites de Vienne (Autriche) et de Biberach (Allemagne) et l'acquisition de licences.

Pour permettre un travail encore plus efficace, nous avons mis en place des centres de compétence opérant à l'échelle mondiale. Notre développement préclinique fonctionne comme une organisation mondiale intégrée avec deux centres régionaux principaux aux Etats-Unis et en Allemagne.

A l'échelle mondiale, nous employons 3 700 chercheurs, techniciens et auxiliaires dans la recherche et développement préclinique, auxquels s'ajoutent quelque 2 800 moniteurs d'essais cliniques, statisticiens et gestionnaires de données dans le domaine du développement clinique ainsi que dans les services médicaux.

Acquisition de licences et partenariats

L'acquisition de licences et les activités de coopération sont des éléments essentiels de notre stratégie de R&D. Pour élaborer de nouveaux partenariats, nous sommes disposés à nous engager dans des voies créatives menant à des collaborations, comme le rachat de la société Actimis Pharmaceuticals, Inc., dont le siège est à San Diego et dont Boehringer Ingelheim va acquérir une part croissante du capital dans le cadre d'un rachat structuré, au fur et à mesure du franchissement d'étapes successives concernant l'AP768, la principale molécule d'Actimis, destinée au traitement de l'asthme.

Dans le domaine de la biopharmacie, nous élargissons nos programmes de R&D au moyen de coopérations de recherche et de contrats de licence; c'est pourquoi nous avons entamé une coopération avec l'entreprise japonaise de biotechnologie Evec Inc., dans le cadre de l'un de ses programmes thérapeutiques avec des anticorps entièrement humains.

Partenariats de recherche fondamentale

La passerelle entre nos chercheurs et la recherche universitaire est renforcée par les liens solides noués avec l'Institut de recherche en pathologie moléculaire (IMP) de Vienne.

Nos sites de R&D

En accord avec notre orientation stratégique actuelle, notre activité de recherche et développement (R&D) de médicaments porte sur sept domaines thérapeutiques majeurs, sur quatre grands sites et trois plus petits sites spécialisés. Chacun de ces sites de R&D assume, dans son domaine thérapeutique respectif, la responsabilité des résultats et de la qualité des nouvelles substances issues du développement.

Principaux sites de R&D et domaines de recherche

Ridgefield, Etats-Unis

- Maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque chronique, athérosclérose, hypertension)
- Immunologie et inflammation (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, sclérose en plaques)
- Développement non clinique de médicaments

Laval, Canada

- Virologie (maladies virales aiguës et chroniques, VIH, hépatite C)

Biberach et Ingelheim, Allemagne

- Système nerveux central – SNC (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, douleur chronique, migraine)
- Métabolisme (diabète de type 2, obésité, dyslipidémie)
- Maladies respiratoires (BPCO, asthme, bronchite chronique, fibrose pulmonaire idiopathique)
- Développement non clinique de médicaments

Vienne, Autriche

- Oncologie (transduction de signaux, cycle cellulaire, protéines thérapeutiques)

Petits sites de R&D spécialisés

Buenos Aires, Argentine

Centre de développement non clinique :

- Assistance à la formulation de médicaments et à la fabrication de médicaments pour études cliniques

Milan, Italie

Centre de synthèse chimique :

- Projets dans leurs premières phases exploratoires et dans la phase d'optimisation de la structure directrice

Kobe, Japon

Centre de biologie moléculaire et de développement non clinique :

- Activités internationales de recherche
- Formulation précoce de médicaments
- Etudes pharmacocinétiques spécifiques

Pour mettre à la disposition des patients des médicaments novateurs et sûrs, Boehringer Ingelheim relève avec succès les défis de la recherche et du développement.

Maladies métaboliques

Dans ce domaine, notre recherche préclinique de grande envergure est axée sur le diabète de type 2, l'obésité et les troubles du métabolisme des graisses. En ce qui concerne le diabète de type 2, nous concentrons nos activités de recherche sur plusieurs nouvelles approches avec l'objectif de retarder la progression de la maladie. Par ailleurs, nous avons lancé de nouveaux projets qui, outre leur effet hypoglycémiant, ont le potentiel de lutter contre d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et de permettre ainsi d'influer simultanément sur différents facteurs de risque du syndrome du métabolisme.

Oncologie

Pour lutter contre le cancer, nous développons aussi bien des petites molécules que des substances de biopharmacie.

Nous cherchons à lutter contre les cibles du cancer aussi bien avec de petites molécules qu'avec la biopharmacie. Tandis que les substances biologiques les plus nouvelles de Boehringer Ingelheim (anticorps monoclonaux humains) provoquent la mort des cellules tumorales ou entravent la croissance anarchique des cellules, nos petites molécules actuelles empêchent la prolifération des cellules cancéreuses.

Maladies du système nerveux central (SNC)

Dans ce domaine, notre recherche est axée sur quatre grands tableaux cliniques pour lesquels il existe un besoin médical élevé, comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, ainsi que la douleur chronique et la migraine. Cette recherche est concentrée sur des cibles d'ordre histopathologique et génétique.

Maladies respiratoires

Le principal objectif de notre recherche consiste à élargir notre gamme dans le domaine de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), avec des produits qui agissent directement sur les processus inflammatoires qui président à la maladie ou sur la transformation tissulaire progressive qui accompagne celle-ci. Deux mécanismes d'action d'un type tout à fait nouveau, qui sont dirigés contre l'hyperplasie des cellules muqueuses et la fibrose des cellules du tissu conjonctif des poumons, font actuellement l'objet d'essais cliniques.

Pour le traitement de l'asthme, notre recherche est centrée sur de nouvelles cibles avec l'objectif de vaincre la résistance aux stéroïdes. Nous voulons trouver une thérapie anti-inflammatoire mieux tolérée, dont l'efficacité surpasse celle des antagonistes des récepteurs des leucotriènes utilisés jusqu'ici et qui permettrait d'abandonner les stéroïdes par inhalation ou au moins d'en réduire la dose.

Maladies cardiovasculaires

Avec nos activités de recherche, nous visons à déterminer de nouvelles approches pour le traitement des facteurs de risque comme l'hypertension, à appliquer des stratégies thérapeutiques de modification de la maladie (par exemple en cas de crise cardiaque) qui offrent une protection du cœur et des reins, ainsi qu'à améliorer le traitement de l'athérosclérose.

Maladies virologiques

Notre R&D est axée sur le traitement des contaminations par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et le VHC (virus de l'hépatite C). Nous étudions une série très prometteuse de cibles pour des antiviraux à action directe empêchant la réplication du virus dans les cellules infectées.

Immunologie et maladies inflammatoires

Notre recherche pharmacologique vise à comprendre les mécanismes qui sont à la base des processus pathologiques dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérose en plaques et du psoriasis, afin d'identifier de nouvelles cibles pour le développement de principes actifs.

Les efforts constants visant à accroître la productivité de la R&D ont permis de constituer un vivier de produits bien rempli.

Maladies métaboliques

Dans le domaine thérapeutique des maladies métaboliques, nos équipes de recherche se concentrent sur la découverte et le développement d'antidiabétiques oraux dotés de nouveaux mécanismes d'action, comme l'inhibition de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ou du transporteur du glucose dépendant du sodium-2 (SGLT-2).

Notre inhibiteur de la DPP-4, le BI 1356 (nom de spécialité prévu : ONDERO®) a été intégré dans un vaste programme d'études cliniques de phase III.

Après les résultats concluants d'une étude de démonstration du principe et au vu de la bonne tolérance constatée dans des essais de courte durée de phase clinique II, plusieurs études de douze mois ont été lancées pour notre inhibiteur du SGLT-2 en monothérapie ou en association.

Oncologie

L'un des principes actifs dont le développement est le plus poussé, le BIBW 2992 (nom de spécialité prévu : TOVOK®), est le représentant d'une nouvelle génération d'inhibiteurs de la tyrosine kinase, un inhibiteur irréversible des récepteurs EGFR et HER2. Il a été intégré dans l'étude clinique de phase III pour la forme la plus fréquente du cancer du poumon, à savoir le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Le deuxième principe actif arrivé à la phase III est le nouveau triple inhibiteur de l'angiokinase, BIBF 1120 (nom de spécialité prévu : VARGATEF®), qui inhibe simultanément trois récepteurs de facteurs de croissance qui jouent un rôle important dans l'angiogenèse tumorale, à savoir les récepteurs de VEGF, PDGF et FGF.

BI 6727, un inhibiteur appelé Polo-like-Kinase-1 (inhibiteur de la PLK-1) est actuellement étudié dans le cadre d'une étude de phase II sur les tumeurs solides et les cancers hématologiques. Un autre inhibiteur de kinase du cycle cellulaire doté d'un autre mécanisme d'action (inhibiteur de kinase mitotique) a été intégré dans la phase clinique I.

Maladies du système nerveux central

Le programme de phase III entrepris à l'échelle mondiale pour une nouvelle forme galénique du pramipexole, avec libération retardée du principe actif, a été poursuivi avec succès aussi bien pour le stade précoce que pour le stade avancé de la maladie de Parkinson. Les études de phase III ont confirmé l'efficacité clinique et la bonne tolérance escomptée du produit.

Le programme d'études de phase III BOUQUET®, qui portait sur la flibansérine destinée aux femmes pré-ménopausées qui souffrent de désir sexuel hypoactif (DSH), et auquel ont participé quelque 5 000 femmes, a été achevé en Amérique du Nord et en Europe.

Maladies respiratoires

Lors de l'étude clinique de phase II, le beta stimulant à action prolongée BI 1744 a donné des résultats positifs concluants. Ces données constituent un socle robuste pour le vaste programme de phase III portant sur le BI 1744 en traitement de longue durée de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Maladies cardiovasculaires

Avec l'anticoagulant par voie orale PRADAXA® (dabigatran étexilate), qui agit par l'intermédiaire d'une inhibition directe de la thrombine, nous avons lancé une étude exhaustive de phase II (RE-DEEM™) pour la prévention secondaire en cas de syndrome coronarien aigu, qui a déjà inclus un millier de patients.

Au total, plus de 30 000 patients ont été recrutés pour le programme d'études RE-VOLUTION®. En ce qui concerne RE-LY®, la plus grande étude du programme, qui étudie la prévention de l'accident vasculaire cérébral chez les personnes souffrant de fibrillation auriculaire, le nombre de participants s'élève à plus de 18 000 patients. Les études relatives au traitement de la thrombose veineuse aiguë (RE-COVER™)

et à la prévention secondaire des malades à risque de thrombose veineuse (RE-MEDY™) sont menées parallèlement à RE-LY® et proposeront d'autres options d'homologation.

Maladies virologiques

Pour VIRAMUNE®, nous avons développé une nouvelle forme d'administration à libération retardée du principe actif et prise quotidienne unique, et achevé le recrutement des sujets d'une grande étude clinique de phase III. Le traitement d'un an et le suivi seront achevés, comme prévu, à la fin de 2009.

Maladies urologiques

Pour FLOMAX® (tamsulosine), notre médicament contre les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate, nous sommes parvenus à un accord avec la FDA pour le lancement d'un programme de développement pédiatrique pour les enfants souffrant de dysfonctionnement de la vessie neurogène.

2008 – l'année des études marquantes

Les résultats des études marquantes améliorent les connaissances médicales et le traitement des maladies souvent mortelles que sont l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Accident vasculaire cérébral

L'étude ECASS 3™ a évalué chez 821 malades si l'alteplase (ACTILYSE®) conservait son efficacité et sa tolérance avec les traitements jusqu'à 1,5 heure, une fois écoulée la fenêtre de temps de 3 heures autorisée jusqu'ici. ECASS 3™ a démontré que les accidents vasculaires cérébraux peuvent être traités de manière efficace et sûre dans les 3 à 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes.

La prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux a été particulièrement analysée dans l'étude PROFESS®. Cette étude a, d'une part, comparé AGGRENOLX® (dipyridamole à libération retardée et AAS) et le clopidogrel et, d'autre part, vérifié si le telmisartan en complément du traitement conventionnel abaissait le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral par rapport au placebo. Dans tous les groupes de l'étude, les patients présentaient un risque comparable d'accident vasculaire cérébral, mais aussi d'infarctus du myocarde ou de mort vasculaire.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

UPLIFT® est l'une des plus grandes études de la BPCO jamais entreprises. Elle portait sur la comparaison de SPIRIVA® (tiotropium) avec un placebo. Si, au cours de l'étude, SPIRIVA® n'a pas modifié le taux de déclin de la fonction pulmonaire par rapport au groupe témoin, il a cependant présenté une action protectrice en influant sur l'évolution clinique de la BPCO : le principe actif tiotropium a permis une amélioration durable de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie.

Protection contre les maladies cardiovasculaires

Le programme d'essais cliniques ONTARGET® a évalué l'efficacité du telmisartan pour la diminution des maladies cardiovasculaires chez plus de 30 000 patients. L'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAI) telmisartan réduit le risque de décès par accident cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée chez les patients à risque, aussi fortement que « l'étalon or » actuel, l'IEC ramipril.

L'étude TRANSCEND® a recruté 6 000 patients présentant une intolérance aux IEC. Lors de cette étude, on a montré une diminution de 8% du risque représenté par le critère principal composite, combinant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée, mais ce résultat n'a pas atteint le seuil de la signification statistique. Par rapport au critère secondaire le plus important (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), l'étude a démontré une réduction statistiquement significative de 13% pour le telmisartan.

Nos activités

Chiffre d'affaires net en millions d'EUR	2008	2007	variation
Santé humaine	11 128	10 544	+5,5%
Produits éthiques	9 111	8 660	+5,2%
- Produits éthiques délivrés sur ordonnance	8 662	8 100	+6,9%
- Produits génériques sur ordonnance	449	560	-19,7%
Produits grand public	1 190	1 141	+4,3%
Clients industriels	819	739	+10,8%
- Biopharmacie	569	463	+22,8%
- Production pharmaceutique	121	130	-7,4%
- Chimie pharmaceutique	129	146	-11,2%
Santé Animale	467	408	+14,4%

Courage et persévérance dans la lutte contre la BPCO

Sebastião Francelino, un vendeur brésilien retraité de 68 ans, a parcouru son pays de long en large durant sa vie professionnelle. « C'est ce qui me manque le plus, » a déclaré Tião, comme il se fait appeler.

Il raconte à quel point cela a été difficile pour lui d'arrêter de fumer, une dépendance qui est la cause de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dont il souffre. Cette maladie touche aujourd'hui plus de 5,5 millions de Brésiliens.

Tião a commencé à fumer à l'âge de 13 ans. C'est à 55 ans qu'il a eu sa première crise de dyspnée (essoufflement). « J'étais absolument exténué et j'avais le souffle tellement court que j'ai dû être hospitalisé. »

Il a été le premier malade atteint de BPCO à bénéficier d'un traitement gratuit financé par le système de santé publique de l'Etat de Rio de Janeiro. C'est ainsi qu'il a pu apprendre à contrôler sa maladie et reprendre certaines des activités auxquelles il avait dû renoncer auparavant.

Pour lutter contre le tabagisme et soutenir d'autres malades atteints de BPCO, Tião a créé l'Associação Fluminense de Portadores de DPOC, l'association des malades de la BPCO à Rio.

SEBASTIÃO FRANCELINO « *Le début du traitement de ma BPCO a été un grand tournant dans ma vie.* »

Médicaments délivrés sur ordonnance

Les produits éthiques délivrés sur ordonnance représentent l'essentiel de notre secteur Santé humaine.

SPIRIVA®

SPIRIVA® (tiotropium) est un anticholinergique inhalé à action prolongée. Il s'agit du seul traitement de la BPCO à prise monoquotidienne par inhalation, car il procure une bronchodilatation pendant 24 heures, ce qui se traduit par une amélioration très nette et durable de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie.

Mis sur le marché en 2002, SPIRIVA® est aujourd'hui à la disposition des personnes souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive dans plus de 80 pays. Ce médicament est commercialisé conjointement par Boehringer Ingelheim et Pfizer, Inc. SPIRIVA® est le médicament le plus prescrit pour la BPCO dans le monde entier et il a déjà apporté un soulagement à plus de dix millions de malades. Son efficacité et son bon profil de sécurité ont été démontrés dans le cadre d'un programme exhaustif d'essais cliniques auquel ont participé quelque 20 000 patients. Des directives internationales recommandent les bronchodilatateurs à effet prolongé, tels SPIRIVA®, comme traitement régulier de première intention pour la BPCO.

SPIRIVA® influe favorablement sur l'évolution clinique de la maladie et permet aux malades d'avoir une vie plus active. La BPCO est souvent diagnostiquée à tort comme étant de l'asthme. Or, pour que les patients puissent bénéficier d'une thérapie optimale, il faut un diagnostic précis faisant la distinction entre la BPCO et l'asthme. Un diagnostic précoce et un traitement tout aussi précoce de la BPCO peuvent influencer favorablement sur l'évolution clinique de la maladie et modifier l'attitude des malades envers celle-ci.

SIFROL®/MIRAPEX®/MIRAPEXIN®/PEXOLA®

Voici plus de dix ans déjà que les médecins possèdent une expérience clinique pratique de l'emploi couronné de succès du pramipexole dans le traitement des personnes souffrant de maladie de Parkinson.

Les effets favorables sur les symptômes moteurs de la maladie sont documentés de manière exhaustive. Du fait de l'efficacité exceptionnelle et de la bonne tolérance du pramipexole dans le traitement de la maladie de Parkinson, ce médicament développé par Boehringer Ingelheim est devenu l'inhibiteur de la dopamine le plus prescrit dans le monde. Outre la maladie de Parkinson, SIFROL®/MIRAPEX®/MIRAPEXIN®/PEXOLA® (pramipexole) a également obtenu, en 2006, l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement du syndrome des jambes sans repos (SJSR), grâce à son bon profil d'efficacité et de tolérance. En 2008, le pramipexole a franchi la barre du milliard de dollars de chiffre d'affaires annuel.

Le pramipexole a également été développé en formulation à prise monoquotidienne, dont l'AMM devrait être délivrée en 2009. Il existe donc une large gamme de formulations répondant aux besoins individuels des patients.

PRADAXA®

PRADAXA® (dabigatran éxétilate) est un anticoagulant oral pour la prévention d'événements thromboemboliques à la suite d'opérations orthopédiques. Il élargit le spectre des traitements possibles permettant de les adapter aux différents besoins. Pour PRADAXA®, 2008 a été une année très importante et couronnée de succès. La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché de PRADAXA® dans les 27 Etats membres de l'UE pour sa première indication, à savoir la prévention des événements thromboemboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou. Pour les médecins hospitaliers et leurs patients, cette autorisation de mise sur le marché représente un grand progrès dans le traitement anticoagulant de prévention des maladies thromboemboliques. Avril 2008 a vu le lancement de PRADAXA® en Grande-Bretagne et en Allemagne et le traitement du premier patient par ce médicament. Boehringer Ingelheim a également obtenu l'AMM sur d'autres marchés essentiels comme le Canada, le Brésil, la Nouvelle-Zélande et l'Argentine.

Dès la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, l'efficacité clinique et le bon rapport coût-efficacité de PRADAXA® ont été jugés positifs par plusieurs organismes d'évaluation des technologies de santé. C'est l'un des plus réputés de ces organismes, le National

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) britannique, qui a ouvert la voie à cet égard et formulé une recommandation pour ce nouveau produit.

PRADAXA® est un nouvel inhibiteur de la thrombine administré par voie orale, issu de la recherche et développement de Boehringer Ingelheim. Ce médicament prévient la formation de thrombus (caillots sanguins) par l'inhibition spécifique et sélective de la thrombine libre et liée au thrombus, qui est l'enzyme clé de la cascade de coagulation. PRADAXA® présente un bon profil d'efficacité et de tolérance pour le traitement hospitalier et ambulatoire des patients ayant subi une prothèse totale de hanche ou de genou.

MICARDIS®

Avec MICARDIS® (telmisartan 20/40/80 mg), son antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), et MICARDISPLUS®/MICARDIS® HCT (association à doses fixes du telmisartan avec un diurétique, l'hydrochlorothiazide, à raison de 40/12,5; 80/12,5 et 80/25 mg), Boehringer Ingelheim offre des solutions novatrices pour le traitement de l'hypertension essentielle.

L'hypertension constitue un facteur de risque important pour la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire, mais sur lequel il est possible d'influer. Ce sont surtout le cœur, le système vasculaire, le cerveau et les reins qui sont les systèmes organiques menacés par les atteintes des organes récepteurs. L'objectif primordial des médicaments anti-hypertenseurs réside dans la prévention des accidents cardiovasculaires, comme l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral, et la réduction du taux de mortalité cardiovasculaire. MICARDIS® se distingue par une concentration tissulaire élevée, la durée d'action la plus longue de la classe des ARAII et un lien étroit avec le récepteur de l'angiotensine I. Dans la pratique clinique, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une baisse très nette de la pression artérielle sur 24 heures.

Génériques délivrés sur ordonnance

L'activité Produits génériques délivrés sur ordonnance de Boehringer Ingelheim, implantée exclusivement aux Etats-Unis, se compose de Bedford Laboratories, une branche de Ben Venue Laboratories, et de Roxane Laboratories, Inc.

Génériques injectables – Bedford Laboratories

Bedford Laboratories, l'un des principaux fabricants américains de médicaments génériques injectables, propose un large éventail de préparations pour différents domaines thérapeutiques, comme l'oncologie, les maladies cardiovasculaires, l'infectiologie et l'anesthésie.

Maladies cardiovasculaires

La gamme de Bedford comprend une vaste palette de produits contre les maladies cardiovasculaires. Parmi les indications de ces produits figurent notamment le traitement des troubles du rythme cardiaque (diltiazem), la tachycardie et la fibrillation auriculaire, les cardiomyopathies et la régulation de la pression artérielle (noradrénaline).

Oncologie

Bedford Laboratories s'est fixé pour objectif d'aider les patients atteints de cancer avec des médicaments sûrs, efficaces et économiques. Avec 26 médicaments oncologiques, dont l'adriamycine et l'amifostine, Bedford dispose de l'une des plus vastes gammes de médicaments oncologiques injectables existant sur le marché pharmaceutique américain. Ces produits viennent en aide aux personnes atteintes des cancers les plus divers, comme le cancer des ovaires, la leucémie et le cancer du sein. Sur le marché fortement concurrentiel de l'oncologie, de nombreux produits Bedford occupent la première place en termes de part de marché des unités vendues.

Génériques administrés par voie orale – Roxane Laboratories

Ces dernières années, Roxane a perfectionné sa stratégie différenciée et a contribué au lancement réussi de nombreux produits génériques.

Rhinite allergique et non allergique

En février 2006, Roxane Laboratories a commencé à commercialiser la fluticasone, un médicament générique destiné au traitement de la rhinite allergique et non allergique. Depuis son lancement, la fluticasone a largement contribué à la réalisation des objectifs de l'entreprise dans le domaine des génériques.

Maladies métaboliques – diabète de type 2

Disponible depuis le mois de mai 2008, le générique de l'acarbose de Roxane, un complément alimentaire pour la réduction de la glycémie dans le diabète de type II, a immédiatement connu un vif succès et a très vite atteint une part de marché de 70 %.

Hyperphosphatémie – Insuffisance rénale

C'est en octobre 2008 qu'a eu lieu l'introduction sur le marché des capsules d'acétate de calcium pour le contrôle de l'hyperphosphatémie dans l'insuffisance rénale. Avec une part de marché de 80 %, ce médicament est devenu un fleuron de la gamme de Roxane.

Produits grand public (CHC)

En 2008, notre activité Produits grand public (Consumer Health Care, CHC) a elle aussi connu une évolution positive.

Groupe de produits BUSCOPAN®

BUSCOPAN® – antispasmodique en vente libre – est disponible dans plus de cent pays. L'élargissement de la marque avec plusieurs sous-marques pour le traitement de différentes douleurs abdominales était l'un des principaux objectifs stratégiques de l'année 2008.

Dans certains pays, le groupe de produits BUSCOPAN® ne comprend pas seulement des antispasmodiques, mais aussi des produits pour soulager les douleurs menstruelles (BUSCOFEM®), entre autres.

Pour cette dernière indication, Boehringer Ingelheim Brésil a lancé avec succès sur le marché brésilien BUSCOFEM®, la première capsule souple remplie de liquide, contenant 400 mg d'ibuprofène. Dans le cadre de notre stratégie mondiale, un nouveau jalon a été posé en juillet 2008 avec le lancement de la première préparation contre les brûlures d'estomac, qui fait partie de la marque générale BUSCOPAN®.

L'Argentine est le premier pays où a été lancé BUSCASAN® 24 (oméprazole 20 mg) qui apporte un soulagement ciblé des brûlures d'estomac pendant 24 heures, avec une prise monoquotidienne.

Avec ces extensions de sa gamme de Produits grand publics, qui sont les dernières en date, l'entreprise a franchi un pas important pour faire de BUSCOPAN® une marque générale mondiale de Produits grand publics et pour positionner Boehringer Ingelheim comme l'un des principaux fournisseurs de médicaments contre les douleurs abdominales.

MUCOSOLVAN® – Tradition et excellence médicale pour le client

Issue de la R&D de Boehringer Ingelheim, le principe actif de MUCOSOLVAN® – l'hydrochlorure d'ambroxol – a été mis sur le marché en Allemagne au mois d'août 1978. Depuis lors, des formulations de MUCOSOLVAN® ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans plus de cent pays, un peu partout dans le monde.

En 2008, MUCOSOLVAN®, notre marque leader d'expectorant, a pu réaffirmer sa place de n°1 mondial dans cette catégorie de médicaments. Des millions de personnes font confiance à cette préparation qui soulage la toux.

LASOLVAN® (dénomination locale de MUCOSOLVAN® en Russie) constitue, avec ses taux de croissance, la meilleure preuve qu'une information exhaustive du consommateur peut être couronnée de succès. C'est ainsi que la Russie est devenue notre marché le plus important pour MUCOSOLVAN®.

DULCOLAX® – pour les problèmes de digestion

DULCOLAX® est notre laxatif leader. Avec le bisacodyl comme principe actif, DULCOLAX® est devenu l'un de nos fleurons du secteur Produits grand public auquel des millions de personnes font confiance.

Dès 2007, nous avons redéfini notre marché cible pour DULCOLAX® à l'échelle mondiale : l'indication « constipation » est désormais « problèmes de digestion ». De ce fait, notre axe passe du simple traitement à la recherche de nouvelles approches de traitement, de thérapies d'entretien et de possibilités de prévention.

Aux Etats-Unis, la part de marché de DULCOLAX® continue à croître plus vite que le marché. Au vu de ce succès, le produit a également été lancé en France et en Allemagne et adapté aux marchés sud-coréen et espagnol. L'évolution de la croissance des nouveaux produits DULCOLAX® M BALANCE et DULCIFIBRE®, qui ont été introduits en Allemagne et en Italie au milieu de l'année 2007, a permis à la marque de progresser plus vite que le marché dans ces deux pays également. En Allemagne, DULCOLAX® a réussi à conforter sa

position de leader sur un marché général en recul. De même, en Italie, la marque possède une forte valeur sur un marché globalement atone.

La poursuite du lancement de DULCIFIBRE® a commencé au quatrième trimestre 2008.

ACTILYSE® – Vingt années de lutte contre les accidents vasculaires cérébraux

Longtemps les chercheurs ont cherché une possibilité de traitement permettant la dissolution des caillots sanguins, principale cause de l'infarctus aigu du myocarde – responsable de la majorité des décès dans les pays industrialisés – et de l'accident vasculaire cérébral ischémique.

Ces dix dernières années, le traitement de l'infarctus du myocarde a connu une véritable révolution. Le changement le plus notable a été la forte progression de l'emploi de médicaments thrombolytiques. Avec l'autorisation de mise sur le marché délivrée à l'automne 1987 pour l'activateur tissulaire du plasminogène (tpa) ACTILYSE® (alteplase), issu d'un développement commun de Genentech Inc. et de Boehringer Ingelheim, le premier traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde a fait son apparition. Et l'histoire de cette réussite a continué lorsque ACTILYSE® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'embolie pulmonaire massive aiguë et de l'AVC ischémique aigu. ACTILYSE® dissout les caillots directement et réduit de manière significative les dommages tissulaires dans le cerveau.

SERHAT GÜRSOY *«Je fabrique des médicaments et je contribue à l'amélioration de la santé des gens.»*

Clients industriels

Notre secteur Clients industriels a pour mission stratégique de fournir à d'autres entreprises de biotechnologie et entreprises pharmaceutiques dans le monde les mêmes services de développement et compétences de production que pour notre propre activité Santé humaine. L'objectif consiste à apporter au client – de la jeune entreprise au grand groupe pharmaceutique – un avantage additionnel.

Notre division Clients industriels comprend les volets suivants :

- *Biopharmacie*
- *Production pharmaceutique*
- *Chimie pharmaceutique*

Ensemble, ces domaines constituent un réseau de production pharmaceutique qui se distingue dans la profession en termes de compétences, d'expérience et de qualité du service. En outre, avec un chiffre d'affaires d'environ un milliard de dollars, notre division Clients industriels est l'un des plus grands fabricants industriels contractuels de l'industrie pharmaceutique. Nos trois unités hautement spécialisées mettent à la disposition de notre clientèle industrielle une compétence globale de premier ordre, des innovations et un service complet.

En outre, nous assurons dans deux centres en Amérique du Nord le développement et la production de vaccins destinés à la santé animale.

Biopharmacie

Boehringer Ingelheim est l'une des principales entreprises de développement et fabrication de produits biopharmaceutiques avec des sites à Biberach (Allemagne) et à Vienne (Autriche).

Pionnière dans le secteur de la biotechnologie, Boehringer Ingelheim possède déjà plus de vingt années d'expérience du développement et de la fabrication de médicaments biopharmaceutiques. Notre entreprise est considérée comme l'un des fabricants contractuels les plus expérimentés et a fait passer 14 nouveaux principes actifs biologiques (nouvelles entités biologiques, ou NEB) du stade de la découverte proprement dite au stade du produit ayant obtenu l'AMM. Avec un chiffre d'affaires actuel de 569 millions d'euros, notre secteur Biopharmacie produit non seulement pour son secteur Clients industriels, mais aussi pour sa propre activité (Captive Use Business, CUB). Nous commercialisons actuellement les quatre produits biopharmaceutiques ACTILYSE®, METALYSE®, IMUKIN® et BEROMUN®.

Biberach

À Biberach, nous nous concentrons sur la technologie concernant la culture de cellules de mammifères pour la fabrication de traitements protéiniques, et surtout d'anticorps monoclonaux (mAbs). Dans le domaine de la fermentation/culture cellulaire, nous possédons depuis plus de vingt ans des plates-formes technologiques économiques établies qui sont extrêmement intéressantes pour nos clients.

Sur notre site de Biberach, nous proposons le développement de processus de préformulation, de formulation et pharmaceutiques très élaborés. L'éventail des formes galéniques va des solutions, formulations liquides fortement concentrées, suspensions, poudres séchées par lyophilisation ou pulvérisation jusqu'aux formes inhalées qui sont associées à des dispositifs d'emploi ultramodernes protégés par des brevets. Pour l'optimisation du service complet fourni à nos clients, nous développons dans nos installations homologuées des

formulations liquides pour produits biopharmaceutiques stables dans des seringues préremplies. Par ailleurs, nous avons investi dans une nouvelle installation de remplissage aseptique dotée d'une technologie ultramoderne sous isolateur pour ampoules doubles.

Vienne

A Vienne, nous produisons des protéines à action thérapeutique à partir de micro-organismes et de levures, au moyen des techniques de fermentation les plus modernes. Notre expérience de la production s'étend aux traitements protéïniques, vaccins protéïniques, protéïnes « scaffold », fragments d'anticorps et ADN plasmidique pour thérapies géniques. C'est dans cette installation qu'est fabriqué l'interféron beta-1b, l'un des vingt produits biopharmaceutiques phares.

Pour le traitement de maladies par thérapie génique, nous avons mis au point à Vienne une plate-forme technologique pour la fabrication d'un ADN plasmidique (ADNp) de première qualité. En 2008, le site de Vienne et la société Geneart AG ont signé un contrat de coopération qui va de la conception d'ADN à la production de masse, dans des conditions conformes aux BPF, de traitements ADNp pour les thérapies géniques et de vaccins à ADN.

Pour le traitement en aval, nous utilisons des techniques de repliement et de purification à cadre matriciel, comme la cristallisation, la chromatographie, l'ultrafiltration et la diafiltration et des procédés très puissants à l'échelon industriel dans le domaine de la cristallographie en phase liquide.

Production pharmaceutique

Le secteur Production pharmaceutique fabrique des médicaments pour notre activité Santé humaine et pour des partenaires extérieurs.

Les sites de lancement

La mise sur le marché de médicaments novateurs est effectuée depuis nos sites de production en Allemagne et aux Etats-Unis. En 2008, l'usine d'Ingelheim a assuré le lancement de PRADAXA® sur le marché européen. Les sites sont bien préparés en vue d'une augmentation de la capacité pour les nouveaux médicaments futurs, comme la flibansérine fabriquée à l'usine de Columbus aux Etats-Unis ainsi que PRADAXA® et SPIRIVA® RESPIMAT® fabriqués en Allemagne.

Une présence mondiale

Notre réseau mondial se compose des usines implantées en Allemagne, aux Etats-Unis, au Japon, en Chine, en Grèce, en Espagne, en Italie, en Suisse, au Mexique, au Brésil, en Colombie et en Indonésie.

Fabrication contractuelle

Grâce à notre large éventail de techniques de fabrication, nous produisons dans nos usines pharmaceutiques non seulement les médicaments de notre secteur Santé humaine, mais aussi des médicaments pour nos clients industriels dans le cadre de contrats d'externalisation. Ces prestations contractuelles de grande qualité sont rendues possibles par des synergies entre notre propre production et celle que nous réalisons pour nos clients.

Chimie pharmaceutique

Le secteur Chimie pharmaceutique profite de l'expérience et de la compétence de l'ensemble du groupe Boehringer Ingelheim.

Développement et exécution des commandes

Nous réagissons avec souplesse aux besoins individuels d'entreprises pharmaceutiques qui préfèrent externaliser la production de leurs principes actifs chimiques novateurs (nouvelles entités biologiques, ou NEB). La collaboration se déroule en différentes étapes, à la demande, et répond très exactement aux exigences du client. Nous produisons et commercialisons également des principes actifs pharmaceutiques (Active Pharmaceutical Ingredients, ou API) qui sont connus et ont fait leurs preuves dans le monde entier – nos « classiques ». Par ailleurs, nous sommes le premier fabricant mondial de principes actifs extraits de plantes médicinales et nous maîtrisons l'ensemble de la chaîne du procédé, de la culture de plantes aux principes actifs prêts à être commercialisés.

A côté des principes actifs pharmaceutiques, nous proposons des polymères résorbables destinés à des applications médicales et pharmaceutiques. Nos activités RESOMER® permettent le développement de nouveaux systèmes de libération des principes actifs et de nouveaux implants chirurgicaux.

Fabrication de principes actifs pharmaceutiques (API) et développement de principes actifs chimiques (NCE) novateurs

Notre secteur Chimie produit, au sein d'un réseau de production mondial, les principes actifs destinés à notre activité pharmaceutique, mais propose aussi des services de développement et de production à nos clients industriels.

L'ensemble de nos cinq sites de production chimique implantés en Allemagne, en France, en Italie, en Espagne et aux Etats-Unis forme un réseau mondial. L'Allemagne – notre site de développement et de production des nouveaux lancements – dispose d'installations de fabrication ultramoderne de NEB, des compétences et des ressources nécessaires au lancement de nouveaux produits ainsi que d'installations de production polyvalentes d'une grande flexibilité.

Ma reine des grands fauves recommence à bondir !

Mary est une chatte de 14 ans qui fait la loi dans la maison où elle vit avec sa maîtresse, Helen Lewis, juste à côté du pub, à Benenden dans le sud-est de l'Angleterre. Helen, une alerte dame de 81 ans, raconte :

Il y a quelques années, Helen, qui est pharmacienne, a constaté chez Mary les premiers signes d'arthrite. « J'avais remarqué qu'elle se traînait de plus en plus, alors qu'elle avait toujours été bondissante et capable de sauter d'une table ou de grandes hauteurs. Soudain, elle s'est mise à monter l'escalier marche après marche, alors qu'avant elle arrivait toujours en haut comme une fusée. Un jour que j'examinais ses pattes arrière de plus près, elle s'est mise à feuler fortement, et il m'est apparu évident qu'elle avait mal. Or Mary a remarqué que quelque chose avait changé chez elle lorsque je lui ai administré le médicament contre l'arthrite que le vétérinaire avait prescrit. Au bout d'une semaine seulement, on a pu constater une amélioration, et Mary a recommencé à filer un peu partout. Nous en sommes ravis, car elle compte beaucoup pour moi et je ferais n'importe quoi pour elle. »



HELEN LEWIS ET MARY « Nous avons constaté une amélioration au bout d'une semaine. »

Notre secteur Santé animale a bien progressé, grâce à nos segments clés que sont les porcins et les petits animaux de compagnie. En 2008, nous avons une fois de plus enregistré une excellente année avec un chiffre d'affaires net de 467 millions d'euros et une croissance de 19,5% en monnaies locales (+14,4% en euros).

INGELVAC CIRCOFLEX® – lancement réussi en Europe et en Asie

En 2008, INGELVAC CIRCOFLEX® a été notre produit vedette du secteur Santé animale. Le lancement de ce vaccin novateur contre le PCV2 a eu lieu en Europe et en Asie.

INGELVAC CIRCOFLEX® est le premier vaccin qui protège les porcins contre la forme précoce et tardive du PCV2 (circovirus porcin de type 2) avec une seule vaccination. L'association d'un antigène purifié du circovirus (APC) avec un adjuvant exempt d'huile minérale à libération lente du principe actif garantit une efficacité maximale et une tolérance remarquable. INGELVAC CIRCOFLEX® est le leader mondial dans ce segment du marché.

UBROLEXIN® – Notre nouveau traitement des mammites

Au mois d'octobre 2008, nous avons mis sur le marché UBROLEXIN®, un antibiotique à large spectre de type nouveau administré par voie intramammaire et très efficace contre la maladie la plus fréquente chez la vache, la mammite. Cette inflammation de la mamelle affecte fortement la santé de l'animal, altère la qualité du lait et diminue le rendement.

Lors de son lancement en octobre, UBROLEXIN® a enregistré une demande particulièrement forte aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne.

Il sera disponible sur tous les grands marchés de UE au début de 2009.

QUEST™ – de bonnes nouvelles pour les propriétaires de chiens

En 2008, avec la publication attendue de longue date de l'étude QUEST™, VETMEDIN® a marqué un jalon important.

L'étude QUEST™ (Quality of Life and Extension of Survival Time) avait pour objectif principal l'analyse des répercussions sur la survie des chiens souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée en raison d'une valvulopathie mitrale myxomateuse, la maladie cardiaque la plus fréquente chez le chien. Les résultats ont été présentés aux professionnels lors de deux importants congrès de vétérinaires.

Disponible aujourd'hui dans plus de trente pays, VETMEDIN® est le leader mondial dans le segment de marché de la cardiologie pour chiens.

INGELVAC® PRRS MLV – un grand succès en Chine

En 2008, le secteur Santé animale de Boehringer Ingelheim a lancé un vaccin novateur contre l'apparition d'une maladie porcine grave en Asie.

Le syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP) est une infection virale importante qui menace la production porcine moderne dans le monde entier. Depuis le milieu des années 1990, le secteur Santé animale de Boehringer Ingelheim est le principal fournisseur dans ce segment de vaccins. Cette position a été confortée en 2008, essentiellement grâce à la progression enregistrée en Chine, le pays dont la production porcine est la plus importante du monde et où une nouvelle souche très virulente de SDRP s'est répandue au début de 2007. Pour les années qui viennent, nous tablons sur une forte demande d'INGELVAC® PRRS MLV dans le monde.

Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Allemagne
Téléphone + 49 (0) 6132 77-0
Télécopie + 49 (0) 6132 72-3000

Contacts

CD Communications

Dr Bernd Mann

Téléphone + 49 (0) 6132 77-92300

Télécopie + 49 (0) 6132 72-92300

Courriel webmaster@boehringer-ingelheim.com

Internet www.boehringer-ingelheim.com

Publié par

Boehringer Ingelheim GmbH

Création et maquette

Neufrankfurt Corporate Design GmbH, Offenbach am Main

info@neufrankfurt.net

Photos

Boehringer Ingelheim (Titre), Jens Wunderlich (Titre, page 8, 16, 40, 48),

Frank Ossenbrink (page 3), Eugenio Goulart (page 30)

Imprimé par

Süddeutsche Verlagsgesellschaft, Ulm

Copyright





© Boehringer Ingelheim GmbH, 2009

Tous droits réservés. Aucune partie de ce rapport sommaire 2008 ne peut être reproduite ou transmise sous quelque forme et par quelque moyen (électronique ou photocopie) que ce soit, sans l'autorisation écrite de Boehringer Ingelheim GmbH.

Les chiffres de ce rapport sommaire qui proviennent de tiers reposent sur les données disponibles lors de l'établissement des comptes annuels.

Nos cinq produits phares

Médicaments délivrés sur ordonnance

Nom du produit	Principes actifs	Indication	
SPIRIVA®	<i>bromure de tiotropium</i>	Traitement d'entretien des BPCO (bronchopneumopathies chroniques obstructives, notamment bronchite chronique et emphysème), traitement d'entretien de la dyspnée associée et prévention des exacerbations.	
MICARDIS® MICARDISPLUS® MICARDIS® PLUS MICARDIS® HCT CO-MICARDIS®	<i>telmisartan;</i> <i>telmisartan +</i> <i>hydrochlorothiazide</i>	Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.	
FLOMAX® ALNA® JOSIR® PRADIF® SECOTEX® UROLOSIN® MECIR®	<i>tamsulosine</i>	Troubles urinaires du bas appareil (TUBA) associés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).	
SIFROL® MIRAPEX® MIRAPEXIN® PEXOLA®	<i>pramipexole</i>	Traitement symptomatique de la maladie idiopathique de Parkinson. Il peut être utilisé en monothérapie ou associé à la levodopa. Traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos.	
COMBIVENT®	<i>bromure d'ipratropium,</i> <i>salbutamol</i>	Traitement du bronchospasme réversible associé à la bronchopneumopathie chronique obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	