

# Claude Allary Julian Ozdowski Stratégies pour l'innovation pharmaceutique

« Et si la crise actuelle avait finalement des conséquences positives pour les laboratoires et leur potentiel d'innovation ? »

Claude Allary, directeur général de Bionest Consultants, et Julian Ozdowski, senior manager, s'attachent à analyser les transformations profondes de l'innovation pharmaceutique, notamment grâce à des accords de portée considérable avec les entreprises de biotechnologie.



**Claude Allary** >E76

COFONDATEUR  
ET DIRECTEUR  
GÉNÉRAL DE  
BIONEST PARTNERS.

Claude Allary a travaillé durant 14 ans dans l'industrie pharmaceutique avant de rejoindre le monde du conseil. Après 11 années chez Arthur D. Little et Monitor, il a co-fondé Bionest Partners en 2003, dont il dirige les activités de conseil en direction du monde de la santé, industriels et institutionnels.

L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui en pleine mutation. Elle traverse une crise de l'innovation caractérisée par la diminution drastique de la productivité de la R&D et de la mise sur le marché de nouvelles molécules, menaçant sa performance économique. Adapter la stratégie et l'organisation pour préserver les revenus et la capacité d'innovation, pilier de son business model, devient une nécessité pour l'industrie. Même si la période actuelle reste plutôt tumultueuse, bousculant la dynamique de croissance et les rapports de force, notre vision tend à tempérer la morosité ambiante.

Et si la crise avait finalement des conséquences positives pour les laboratoires et leur potentiel d'innovation ?

## Une esquisse des facteurs à l'origine de la crise

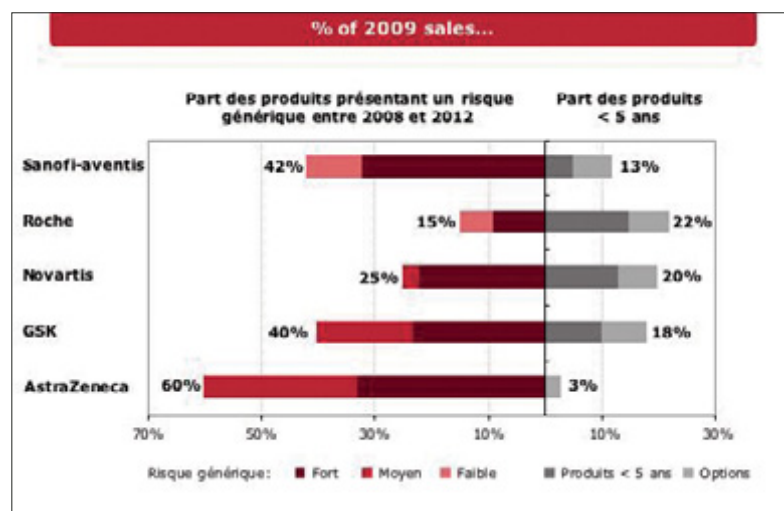
Sans verser dans le ton tragique véhiculé par de nombreux analystes, il nous paraît important d'esquisser quelques facteurs à l'origine de la crise des big pharmas.

- Des facteurs internes : la perte des brevets, l'assèchement des pipelines et la diminution de la productivité de la R&D au profit des bio-

techs expliquent en grande partie les difficultés actuelles. Alors que dans les années 90, entre 30 et 40 nouvelles molécules étaient approuvées par an par la FDA, ce nombre a chuté à 14 en 2007, et ce pour un coût de plus de deux fois supérieur (\$800 millions et \$1,2 milliard<sup>1</sup>), soit une productivité divisée par quatre environ, avec 60 % du revenu de certaines pharmas comme AstraZeneca menacé à court terme.

Cette position alarmante doit cependant être nuancée. Les autorisations de mise sur le marché ne représentent pas tout à fait la capacité d'innovation de l'industrie, le nombre de molécules en Phase III étant passé de 369 à 539 (+46 %) entre 2000 et 2007. Seulement, l'équilibre a largement évolué en faveur des biotechs, bien plus productives en termes de R&D, représentant 70 % du pipeline Phase III en 2007 et entre 40 et 50 % des nouvelles molécules approuvées par la FDA.

“ Les autorisations de mise sur le marché ne représentent pas tout à fait la capacité d'innovation de l'industrie, le nombre des molécules en Phase III étant passé de 369 à 539 entre 2000 et 2007 ”



– Des facteurs structurels : simultanément aux méga-fusions qui ont conduit à une perte de l'agilité nécessaire à l'innovation et dont les synergies ont été relativement limitées, les difficultés des big pharmas ont été amplifiées par des facteurs structurels :

– La pression des payeurs sur les dépenses liées aux médicaments, la pénétration des génériques et l'aversion croissante au risque des agences réglementaires constituent les facteurs majeurs qui ont amené les big pharmas à revoir fondamentalement leurs business models et leur

approche de l'innovation. Baisse des prix, remboursements variables suivant l'efficacité, multiplication des essais cliniques pré- et post-lancement pour garantir l'absence d'effets secondaires graves, réduisent le cycle de vie et le potentiel commercial des produits, conduisant à l'abandon de certaines innovations. Ainsi, en 2006, près de 50 % des nouvelles molécules approuvées par la FDA ont subi des retards à l'enregistrement et donc au lancement, 2007 ayant été marquée par des revers réglementaires cinglants pour plusieurs candidats blockbusters comme l'anticholestérol torcetrapib de Pfizer, ou Acomplia® de sanofi-aventis.

– Du point de vue de l'innovation, ce basculement marque une évolution majeure, les payeurs ayant simplement refusé de supporter seuls les risques liés au développement de nouvelles molécules à travers des prix élevés, en transférant ce risque sur les pharmas. Et ce sont avant tout les nouvelles stratégies développées par les laboratoires pour préserver leur potentiel d'innovation qui rendent cette période de transition particulièrement intéressante.

## Les stratégies des big pharmas pour déjouer la crise

D'un point de vue général, la stratégie de défense des big pharmas pour regagner leur leadership en matière d'innovation a été double :

– à court terme, combler leur pipeline en accédant aux produits rapidement commercialisables et focaliser leurs efforts sur les segments à forte valeur ajoutée, aux risques réglementaires et concurrentiels réduits ;

– à moyen terme, rebâtir leur pipeline à tous les stades de développement à travers des partenariats ciblés de plus en plus early stage et des financements structurés de façon à partager les risques et à favoriser l'innovation. ►

1. Ceci est une moyenne et inclut le coût de l'échec.

## ► REPÈRES

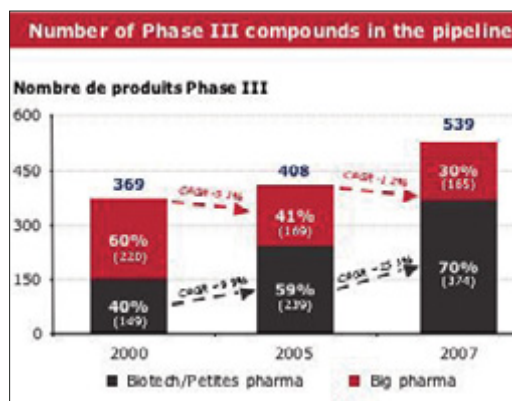
### BIONEST PARTNERS

Créé en 2003, Bionest offre des prestations de conseil en stratégie à deux niveaux : le management consulting et la corporate finance. Ses clients sont des start-ups très innovantes à des stades précoces, jusqu'aux groupes pharmaceutiques intégrés, en passant par les acteurs de la santé publique.

#### CHIFFRES-CLÉS

CA 2007 : **7,1M** auprès de plus de **70 clients** aux **Etats-Unis** et en **Europe**  
Effectifs : **45 consultants**  
Implantations : **2 bureaux (Paris et New York)**

► La ruée des big pharmas vers les deals late stage (Phase III/NDA) et les fusions/acquisitions (M&A) avec les biotechs s'est accompagnée d'une raréfaction des cibles ou produits, entraînant une montée vertigineuse des prix pour les actifs de valeur. Les deals late stage ont décliné de moitié entre 2001 et 2007 avec 8 transactions seulement cette dernière année, alors que le montant moyen des transactions est passé de \$31,2m à \$382,8m sur la même période. Parallèlement, parmi les 41 M&A supérieurs à \$50m conclus en 2006 et 2007, deux tiers sont supérieurs à \$300m et les primes payées se situent souvent entre 50 % et plus de 100 % par rapport au dernier cours de bourse. Cette surenchère devrait d'ailleurs continuer à moyen terme, reflétant le gap de l'innovation de l'industrie, sans probablement suffire à le combler.



Une autre tactique des laboratoires consiste à refocaliser leur portfolio sur les produits de spécialité, qui ont contribué à 62 % de la croissance du marché en 2006. Ces molécules atteignent en général un niveau de remboursement élevé et sont promues vers les spécialistes, ce qui réduit

la force de vente et l'influence des génériques. Ce modèle a donné naissance au concept de blockbuster de niche, molécule complexe souvent d'origine biotech ciblant une pathologie rare ou complexe, pour laquelle il existe d'importants besoins non satisfaits. Le domaine de l'oncologie, où Bionest Partners est fortement impliqué (cf. références), est à ce titre exemplaire, avec plusieurs traitements comme Avastin® de Roche dépassant les \$2 milliards de ventes annuelles. A moyen terme, l'évolution la plus marquante selon nous est la montée en puissance et la structuration de plus en plus complexe des deals early stage (Pré-clinique/Phase I). Ils sont conclus à des étapes de plus en plus précoces du développement, dans une véritable logique de partenariat

“A moyen terme, l'évolution la plus marquante est la montée en puissance et la structuration de plus en plus complexe des deals early stage”

entre les big pharmas et leurs cibles. Leurs bénéfices sur la capacité d'innovation de l'industrie pharmaceutique sont multiples, avec essentiellement :

- un financement plus diversifié et une valorisation plus intéressante des produits, avec un apport graduel de fonds conditionné par l'atteinte de milestones et ce dès les stades précoces de développement, offrant aux petites sociétés les moyens de financer leur recherche ;
- une meilleure répartition des risques opérationnels et financiers entre les différents acteurs de la chaîne de valeur dans le développement de nouvelles molécules.

Ainsi, le nombre de transactions très amont, Pré-Clinique/Phase I, est passé de 1 en 2000 à 15 en 2007, les deals de Phase II ayant suivi une évolution similaire, avec une valeur d'upfront qui a triplé pour atteindre en moyenne \$52,9m en 2007.

On peut observer également une évolution importante dans la logique et le positionnement stratégique du licensing pour les big pharmas. D'un côté, les financements échelonnés et

adaptés au degré de risque consenti par chaque partenaire permettent une approche plus collaborative, avec l'objectif d'accélérer le développement du produit. En outre, l'accès aux marchés et les royalties ne sont plus aujourd'hui prioritaires. L'enjeu majeur est d'accéder à l'innovation pour combler les pipelines, bâtir de nouvelles franchises ou profiter d'une plateforme technologique. Le licensing-in est ainsi devenu une composante cruciale de la stratégie R&D des big pharmas, aux côtés des M&A et de la R&D interne.

L'innovation provient également de la structure financière de plus en plus élaborée des deals. Cette complexité répond à une compétition accrue pour les actifs de valeur et au besoin de trouver un équilibre satisfaisant sur le long terme pour les deux partenaires entre les risques financiers, les bénéfices et le degré de contrôle respectif tout au long du développement.

Finalement, avec les deals couvrant toutes les étapes de développement, les pharmas gèrent aujourd'hui leur pipeline comme précédemment leur portfolio produits. C'est une évolution majeure, les compétences en business développement, management et structuration des partenariats venant directement impacter la capacité d'innovation des pharmas et des big biotechs.

Toutes ces nouvelles approches contribuent à l'émergence d'un nouveau modèle de R&D, plus favorable à l'innovation.

## Un nouveau modèle de R&D externalisé

La grande force et créativité des nouvelles organisations de R&D des big pharmas provient du passage d'un modèle vertical intégré, vers un modèle transversal et externalisé.

L'efficacité de la R&D résulte aujourd'hui d'un management rigoureux des programmes internes et externes. Partenariats, licensing-in, acquisitions sélectives de produits ou de plateformes, licensing-out ou spin-out, constituent autant d'options pour maintenir un pipeline correspondant aux orientations stratégiques.

On peut d'ailleurs dégager quelques tendances dans les nouvelles organisations :

- des équipes plus réduites focalisées sur un nombre réduit d'aires thérapeutiques, comme les 5 DBAs (Disease Biology Area) de Roche ;
- l'importance de la stratégie et de la gestion de

“ L'efficacité de la R&D résulte aujourd'hui d'un management rigoureux des programmes internes et externes ”

partenariats de développement, avec un équilibre entre les programmes internes et externes ;

- l'accent sur les processus critiques : recherche, développement exploratoire, essais cliniques (en particulier design de la Phase III) et business développement/marketing pour garantir l'alignement stratégique et opérationnel jusqu'à la commercialisation du produit ;

- l'externalisation des développements pour les actifs non stratégiques devient monnaie courante, le spin-off présentant une alternative intéressante au licensing-out en permettant de garder une participation dans le futur du produit.

In fine, le modèle de R&D externalisé, basé sur les partenariats et une redistribution des risques liés au financement des développements entre les partenaires, a le pouvoir de restaurer la pleine capacité d'innovation de l'industrie pharmaceutique. ●

## Références

Bionest Partners, Up or Out in Oncology ? 2nd edition 2007/2008, Dec. 2007.

S. Parnis, « Oncologie : comment tirer profit de la complexité du marché ? ». BiotechFinances, n° 355, déc. 2007.

Bionest Partners, Big Pharma's Partnership Strategies in Relation to Biotech Companies. Conférence Eurostaf/Les Echos, May 27th 2008.

D. Scott, « How to license pharmaceutical assets ». SCRIP, vol. 1, n° 2, 2008.

F. Desdoutis, L. Delaporte, S. Parnis, « Roadmap for success in oncology ». SCRIP, vol. 1, n° 3, 2008.

Dr S. Beasley, U. Schulte, « Omes & Omics ». Next Generation Pharmaceutical, vol. 3, issue 1, 2008.

B. Bonifant, P. Chan, D. Colpman, J. Goddard, Dr P. McCubbin, « How can the industry recapture its innovative edge ? ». SCRIP, June 11th 2008.

Windhover's Biopharma Team, « '08 Biopharmaceutical Trends ». In Vivo, Jan. 2008.

R. Longman, « Restructuring Roche's R&D : an interview with Lee Babiss ». In Vivo, Oct. 2007.

F. Bauchard, « Pharmacie - Les risques du métier ». Enjeux Les Echos, déc. 2007.

Ernst&Young, Biotech Beyond Borders 2007.

A. J. Gilbert, « Les Big Pharmas font le printemps des biotechs ». BiotechFinances, n° 377, juin 2008.