

# X BIOTECH

## BIOTECHNOLOGIE ET PHARMACIE : LES DEUX CRISES SERONT-ELLES SALUTAIRES ?

Pascal Brandys

Ecole des Mines, 29 novembre 2004.

Pascal Brandys est X-Ponts, complété par un master d'économie à Stanford.

- CEO Unihon Services, Japon (1986-88)
- Partner Eurocontinental Ventures, Londres (1988-89)
- Président de France Biotech (1997-2000)
- Chairman et CEO de Genset, cofondateur (1989-2001)
- Co fondateur et president de Biobank (2001-)

Biobank : son concept est d'identifier des opportunités prometteuses en science de la vie et les transformer en sociétés réussies. Les outils sont des apports en capital, management, support administratif...

### I. La crise de la pharma

**Les rendements sont décroissants en moyenne : baisse de résultats et augmentation des coûts.**

- Coût annuel aggrégé de la R&D :  
1995-2000 : 20 G\$,  
2001-2003 : 31 G\$ (+56%) par société.
- NEM : autorisées par an : 35 en 1995-2000 (FDA) contre 21 en 2001-2003 (-40%).  
Si on tient compte de l'effet retard (la recherche aboutit dix ans plus tard), c'est encore pire.  
Productivité : divisée par 2,5
  - Par NEM autorisée : 726 M\$ (grands groupes > 1G\$).

(source : Tufts Unive center for the study of drug dev 2004)

attention : ce n'est pas linéaire, beaucoup de molécules doivent faire 2 phases III ou autres...

	Durée	Taux de succès	Nbre de projets	Coûts unitaires	Coûts totaux
Découverte	3,5 ans	58 %	30	20 M\$	609 M\$
Préclinique	0,5 an	52 %	13	3 M\$	39 M\$
Ph I	1,4 an	42 %	6,2	9 M\$	56 M\$
Ph II	2,3 ans	52 %	3,6	93 M\$	340 M\$
Ph III	5,1 ans	44 %	1,7	59 M\$	105 M\$

découverte : 53% des coûts (en tout et non par développement réussi).

phase II : 30% des coûts. Elle concentre donc toutes les attentions. Alors que ph III, 9%.

Le modèle pousse donc à faire des essais très courts (IIa), sur 10 à 20 patients avant de passer aux phases réglementaires.

Durée : c'est la phase III qui prend 40% du temps. Est-ce que c'est améliorable ?? dépend de la pathologie. Si chronique...

Modèle à TRI nul actuel

Hypothèses : 7 ans de commercialisation sous brevet et investissement de 1G\$

Il faut alors un CA à maturité de 2G\$ (avec tx actualisation 10%, résultat net 20%). Les brevets rendent seuls le développement de blockbusters intéressant.

#### **Analyse qualitative des rendements décroissants :**

- pathologies complexes (concernent plusieurs organes en même temps) : SNC, cancer, maladies métaboliques, maux chroniques.
- limites des méthodes classiques
- abondance de la découverte et retard de la théorie (excès de cibles par le séquençage notamment).
- modèles animaux décevants
- coûts des essais cliniques
- FDA lente et bureaucratique

Éléments amplificateurs :

#### **Expiration simultanée des brevets**

Brevets expirants en 2005 et 6 :

Biaxin, Cefzil, Lovenox, Zocor, Zofren, Zoloft...

Beaucoup de sociétés concernées.

#### **Pression sur les prix aux US**

USA : 50% du marché en volume (appelé à baisser avec Asie)

Prix USA : France x 3

Prix spécialité : prix générique x 5

Pression politique pour les achats discount ou au Canada.

#### **Fin du marketing off-label**

Avant, publicité non officielle par visiteurs médicaux pour utilisation hors AMM.

Maintenant,

Pfizer : amende de 430 M\$ pour Neurontin (AMM : épilepsie) promu contre migraine, psychose maniaco dépressive, alcoolisme.

Mise en examen par Eliot Spitzer pour la promotion du Zoloft (antidépresseur) aux pédiatres.

Genentech en examen pour le Rituxan autorisé pour le lymphome non hodgkinien

BMS, Cephalon, Eli Lilly, J&J, Wyeth en examen

Interdiction de la publicité suggestive pour le viagra.

#### **Responsabilité suite aux effets secondaires.**

Beaucoup d'effets secondaires inattendus après AMM : cardio, SNC, cancer...

Antidépresseurs sérotoninergiques : risque de suicide chez les enfants et ados.

Inhibiteurs anti cox 2 : Vioxx, Bextra

Vioxx : 80 M de patients prescrits depuis 1999, 375 procès et 1000 groupes de plaignants un mois après le retrait.

Cinq nouveaux suspects annoncés (Audition de D Graham (FDA))

Abbott pour Meridia (obésité), AstraZeneca pour Crestor (cholestérol), GSK pour Serevent (asthme), Pfizer pour Bextra (douleur) et Roche pour Accutane (Acné)

Cette annonce a mis une pression énorme sur les sociétés. Les rôles sont renversés, ils doivent prouver l'innocuité.

### **Dispositions pour atténuer ces effets multiplicateurs de la baisse des rendements :**

Augmentation de la durée de protection : Dérogation si revue FDA trop longue, médicaments orphelins...

On arrivera sans doute à une augmentation de la durée des brevets pour les pharmas.

## **II. La crise de la biotech**

**Depuis 1971, industrie toujours qualifiée « d'avenir » mais retour global sur investissement négatif.** S'agit-il d'un problème structurel ou cette industrie n'est pas encore à l'équilibre ? A priori, pas encore à l'équilibre, on est donc dans du très long terme.

Ventes : 28,4 G\$ (concentrées sur EPO, G CSF, Interféron B, Enbrel : 9G\$)

Autres revenus : 10,8 G\$ (subventions et coll de recherche)

Coûts R&D : 17,9 G\$

Pertes : 5,4 G\$

- Il existe un fossé entre les technologies et les produits
- Image détériorée, surtout en Europe (ex les OGM retentissent sur la pharma humaine).
- Marché financier frileux depuis 4 ans

### **Manque de théorie**

C elegans : 20 500 gènes environ, Homme : 20 à 25 000 également, alors qu'on a pensé à 300 000 au début. La complexité se situe donc ailleurs, sans doute au niveau de l'interactome. La théorie des systèmes sera fondamentale pour utiliser toutes ces données.

Etude des systèmes biologiques la plupart du temps sur des cellules humaines, proches de la réalité et plus manipulables que les modèles animaux. On travaille sur différents outils : instruments de modulation (paramètres physico chimiques, agents exogènes), simulation (théorie des systèmes), mesures (génomique et protéomique).

Il nous faut encore 10 ans, Paradoxe du succès de la génomique et de la protéomique.

La théorie est encore trop faible.

Les essais cliniques resteront bien entendus incontournables.

### **Avantage à la biotech à long terme**

- 370 produits en essais cliniques.
- L'avantage est que les échecs sont plus vite détectés qu'en pharma.
- Renouvellement des technologies permanent : ARNi, CSouches
- pas d'alternative

Estimation du temps nécessaire pour exploiter les cellules souches embryonnaires :

- nouvelles thérapies : CNS, cardio, diabète, 15 à 20 ans
- greffes pour maladies auto-immunes : 10 à 15 ans
- lignées pour la recherche pour les maladies communes : 5 à 10 ans
- lignées pour la recherche pour les maladies génétiques : 2 à 5 ans

Dans certains pays, sont très sensibilisés : ex ; les Pays Bas reversent une partie de la loterie nationale sur la biotech!!!

### **III. Ce qu'ils peuvent faire ensemble**

#### **Le rapprochement est inévitable entre la pharma et la biotech**

- Epuisement des stratégies de consolidations : Pfizer, Novartis, GSK
- Il faut très bien connaître les pharmas auxquelles on s'adresse pour avoir une chance d'être écoutés quand on est une biotech.
- licences et collabos tirées vers l'amont
- Les coûts transactionnels sont colossaux (passer des années à choisir et signer des contrats qui durent un an !!) : poussent à un rapprochement plus structurel.

#### **Vision des pharmas et biotechs en 2010**

4 ou 5 grandes pharmas : Pfizer, Novartis, Takeda et...

2 grandes biotechs : Roche-Genentech, Amgen

1 ou 2 biotech intégration aval (FIPCO) avec un produit majeur

50 sociétés moyennes combinaison biotech pharma.

1000 sociétés de biotechs qui restent dépendantes des investissements, des subventions et du marché : fondamentales, ressources d'innovation.

#### **Place de la France :**

Pharma ; un champion national fragile, des petites avec des atouts, positionnement commerciaux...

Biotech : de bonnes plateformes technos, peu de produits en développement.

Marché intérieur faible en valeur

Complémentarités réelles et consolidations possibles : deux biopharmas potentielles

Environnement toujours médiocre (brevets : 4 ans pour transposer la directive Europe, pas de brevet européen, pb de traduction française..., opinions publiques, financement, concurrence du public exemple de la création du CNS alors que Genset aurait pu sous traire).

#### **A long terme, industrie clé**

- Demande : vieillissement, part de la santé dans le PNB, demande solvable, nouvelles obligations sanitaires, évolution des opinions publiques et de la réglementation.
- Offre : innovations soutenues, développement de la théorie et de la simulation, redéfinition des essais cliniques (ramifié et parallèles) et convergence avec d'autres technologies.
- Crises sanitaires : HIV, SARS, sont des opportunités pour la biotech.

Remarque de conclusion

Quelle utilité des sciences de l'ingénieur pour les biotech ? Economie de la santé, bioinfo, théorie des systèmes biologiques, instrumentation scientifique et matériel médical, théorie de la décision appliquée au développement clinique.

**Questions et remarques :**

Deux grandes révolutions s'annoncent, sans que l'on puisse dire quand : l'Asie et la médecine individualisée. Fera passer totalement hors de champ la notion de blockbuster : interaction entre le diagnostic et le thérapeutique.

Modèle d'Actelion ?

A des limites, simple histoire de capacité à faire un développement à moindre coût.