

La récente évolution des accords de licence dans la Biotechnologie et les facteurs clés déterminant leurs succès et valeurs

Article publié dans Biofutur n°270, 2006, 57-59

Bisognano Carmelo*, Thomas Wacinski* et Philippe Tramoy†

(* LifeScience-consulting SA, 118 Rue du Rhône, 1204 Genève, †CBDMT®, 88-90 rue de la Mare, 75020 Paris)

Historique

Au cours des 30 dernières années, soit depuis 1978 et en particulier depuis l'achat par Eli Lilly d'une insuline recombinante développée par Genentech, les accords de licence (licensing) entre les acteurs du monde biotech et pharma sont devenus la règle. On a pu observer depuis l'avènement de cet échange initiatique, une montée en puissance des accords liant les sociétés émergentes de la biotech et les grandes sociétés pharmaceutiques (dites « blue chips »). A titre d'exemple, 117 accords ont été observés en 1994 sur le marché mondial. Dix ans plus tard, 502 accords sont signés, soit une augmentation de 329 %¹.

Le paradigme décrivant ces échanges était jusqu'à présent le suivant: la société biotechnologique découvre et développe la molécule à des stades précoces (préclinique, phase I et II) et la société pharmaceutique, après rachat de la molécule, se charge de finaliser le développement et de commercialiser le produit en utilisant son réseau commercial déjà bien en place. Plus récemment, des sociétés spécialisées ont brillamment occupé une nouvelle niche commerciale en achetant des molécules tôt dans le développement pour les revendre bien plus tard avec leur valeur ajoutée (cf Debiopharm). De même, certaines sociétés de la biotechnologie (Serono, Amgen, etc.) ont peu à peu consolidé leur position pour atteindre un niveau de maturité suffisant leur permettant, soit de développer et commercialiser de bout en bout leurs molécules, soit d'en racheter. Par ailleurs, des sociétés pharmaceutiques n'hésitent pas à reproduire les modèles « biotech » en créant des spin-off (Proskelia devenu ProStrakan ou Novoxel plus récemment) avec des intérêts financiers (participation au capital) et la possibilité de pouvoir licencier en priorité des produits en développement.

Parallèlement, un clair revirement dans la balance du pouvoir entre les sociétés biotech et pharma a été observé²: les sociétés pharma ont récemment été confrontées à l'émergence massive des génériques (en France en 5 semaines, les génériques ont pris 50% du marché de l'Omeprazole) et à une certaine carence dans leur pipeline de développement. L'industrie biotech est en tête de la croissance du marché pharmaceutique. Ainsi, en quête de nouvelles molécules prometteuses les sociétés pharmaceutiques ont lourdement investi dans la biotechnologie. La concurrence féroce entre les sociétés pharma qui en a résulté, a permis aux biotechs de pouvoir choisir plus facilement leurs partenaires commerciaux. De plus, cette situation leur a également offert la possibilité de garder des parts lors du développement de la molécule (licence non exclusive) ou de la commercialisation (ex: Eyetech Pharmaceuticals a scellé un accord avec Pfizer en Décembre 2002 pour le développement et la commercialisation commune de la molécule pegaptanib (Macugen)). Une étude récente souligne cette pression compétitive en montrant qu'entre 2000 et 2004 le nombre d'accords concernant des «jeunes» molécules a fortement augmenté³. Leur valeur pécuniaire a également doublé pour atteindre en moyenne 72 millions \$ (10 accords au-delà de 100 millions \$). Enfin, les accords concernant les molécules plus avancées (phase III) ont subi une forte hausse de leur paiement initial (upfront) et des royalties.

Toutefois, ces accords de licence biotech-pharma, initialement générateurs de valeur, peuvent avoir en cas d'échec un impact dramatique sur la biotech. En 2003, lors de l'annonce par AstraZeneca que le composé licencié à la société NicOx en phase II (AZD3582) n'avait pas satisfait les critères requis pour passer en phase III, la cotation du titre NicOx avait été suspendue. A la reprise de la cotation, deux jours plus tard, le cours du titre NicOx chutait de 83,67 % !

Comme nous l'avons vu, les accords de licence ont fortement évolué. Dans ce contexte, les facteurs jouant un grand rôle dans le succès et l'élaboration d'un accord sont les suivants: le timing, le choix du partenaire et l'évaluation de la valeur d'une licence.

Timing

A quel stade doit-on acheter ou vendre une molécule? Quand doit-on entamer les discussions?

La réponse à ces questions comporte au moins un point commun: la relation inverse entre le risque et la valeur totale de la licence (upfront, royalties et milestones). Le niveau de risque est directement lié au stade de développement de la molécule. Plus la molécule est "jeune" et plus il y a de risque que son développement soit stoppé par des résultats peu probants. Le niveau de risque est également influencé par l'indication thérapeutique pour laquelle la molécule est développée: par exemple plus le nombre de patients potentiels est élevé (cf. Alzheimer) plus les revenus attendus sont prometteurs. En résumé, la décision déterminant l'achat d'une molécule dépend de la stratégie de chaque société et de son degré d'aversion pour le risque.

Enfin, les sociétés en quête d'une nouvelle relation commerciale doivent initier des discussions le plus tôt possible². Comme décrit plus haut, la tendance actuelle du marché montre une grande compétition pour les molécules en stade précoce. Cette compétition a pour avantage de permettre à la société biotech de pouvoir choisir son partenaire et d'obtenir une indication subjective sur la valeur de sa licence. Comme nous le verrons plus tard, une valeur peut être estimée objectivement au moyen de simulations.

Le choix du partenaire

Les accords de licence dans le secteur biotechnologique sont très souvent caractérisés par une durée relativement longue. Cela s'explique par le désir des acteurs impliqués de limiter les risques financiers (pharma) et d'augmenter la stabilité (biotech). Cette approche permet ainsi aux sociétés pharmaceutiques de s'octroyer, par exemple, des droits sur plusieurs molécules ou sur une seule et sur les dérivés qui seront développés successivement. Parmi les exemples célèbres d'accords commerciaux, celui liant Roche à Genentech est fréquemment cité. Depuis 1990, Roche a obtenu grâce à cette alliance six de ses meilleures molécules (ex: Avastin, Herceptin, etc). En contrepartie, Genentech a obtenu une stabilité financière sur le long-terme. Un autre exemple concerne Pfizer qui s'est lié à Medarex pour dix ans au cours desquels environ 50 anticorps thérapeutiques ont été produits. Enfin, Roche s'est récemment octroyé des droits quasi exclusifs sur une molécule candidate aux phases cliniques (PSI-6130) développées par Pharmasset. De façon intéressante, cet accord concerne également les pro-molécules dérivées du PSI-6130.

A ce stade, il devient évident que le choix du partenaire est un facteur crucial pour la viabilité des associations entre sociétés. Mais la philosophie d'entreprise d'une pharma est souvent différente de celle d'une biotech. Des compromis doivent être trouvés et les sociétés doivent surtout partager une vision à long-terme. Ainsi la biotech sélectionnera le partenaire répondant au mieux à ses besoins². En cas de doutes, une clause de retour de la licence sera ajoutée au contrat si de futures dissensions sont prévisibles. Quoi qu'il en soit, la réputation d'une société comme partenaire de choix peut être gravement entachée si un accord faillit (exemple AstraZeneca & NicOx).

L'évaluation

L'évaluation correcte de la valeur d'une licence est certainement un facteur prépondérant pour aborder une négociation. Dans ce cas, existe-t-il des modèles permettant d'estimer leur valeur? Y-a-t'il un moyen de sélectionner la molécule la plus prometteuse? A l'heure actuelle, il existe essentiellement trois modèles financiers qui sont utilisés pour déterminer la valeur d'une licence: NPV (Net Present Value)^{4,5}, les arbres décisionnels⁵ et les options réelles^{6,7}.

Le NPV est une méthode généraliste communément utilisée. Elle est définie comme une valeur, somme des bénéfices et des dépenses estimés pour les années à venir et actualisés à l'aide d'un taux dit d'actualisation. Lorsque le NPV est négatif, le projet est considéré comme déficitaire et donc peu attractif. Au contraire, une valeur positive indique que le projet est viable. Cette méthode assume que les coûts et bénéfices à venir sont certains, mais ignore le facteur d'incertitude qui prévaut dans le monde biotech et pharma (ex: échecs thérapeutiques, modifications des réglementations, etc.).

De leur côté, les deux autres méthodes (arbres décisionnels, options réelles) tiennent compte de ce facteur d'incertitude sous la forme de probabilités définies pour chaque stade de développement de la molécule. De même, des probabilités de ventes en fonction des différents scénarii établis peuvent être introduites. Enfin, à la différence du modèle d'arbre décisionnel, les options réelles font également intervenir une relation entrecroisée à chaque étape exprimant la hausse ou la baisse de l'actif.

Néanmoins, tout comme le NPV, ces deux méthodes sont limitées par la faculté de l'utilisateur à déterminer avec précision des paramètres clés comme les taux d'intérêts et l'inflation sur le long terme, les coûts de développements, les bénéfices, etc., qui sont largement influencés par des facteurs intangibles (psychologie des marchés, apparition de compétiteurs, etc.).

Au contraire des méthodes décrites ci-dessus qui se basent essentiellement sur des paramètres financiers (quantitatif), des progrès récents dans le domaine informatique ont permis de formuler une méthode tenant aussi compte des aspects qualitatifs (indication, mécanismes d'action, etc.) . Cette solution basée sur des algorithmes de datamining (littéralement « fouille de données ») vise à mettre en évidence, dans un ensemble de molécules, les groupes ayant des caractéristiques communes en utilisant différents paramètres pouvant décrire une molécule⁸:

- aspects scientifiques: indications, mécanismes d'action, degré d'innovation, etc.
- aspects financiers: coûts de développement, bénéfices, pics des revenus, etc.
- aspects légaux: nombre d'années avant l'expiration du brevet, etc.

Le résultat d'un comparatif entre molécules, tenant compte de tous ces paramètres simultanément, prend visuellement la forme d'un espace compétitif où différents groupes de molécules ayant des affinités suffisamment importantes sont rassemblées. Ainsi, grâce à cette méthode innovante, il devient possible de:

- Comparer une molécule en développement pour laquelle on aimerait évaluer son devenir à un ensemble de molécules apparentées se situant à un stade plus avancé (« benchmarks »),
- Sélectionner la molécule à vendre ou à acheter (revenus attendus, coûts, etc.) par rapport aux paramètres choisis,
- Déterminer le timing approprié pour cette vente ou achat.

Conclusion

Comme nous l'avons vu précédemment, de récents changements ont profondément affectés les accords de licence. Cette montée en puissance des sociétés biotech n'a pas été fortuite. Elle découle de leur haut degré d'innovation, de leur diversité et de la technologie employée. Dans ce contexte, les sociétés pharmaceutiques ont vu naître de nouvelles entités, bousculant parfois leur philosophie d'entreprise et surtout affectant leur hégémonie. De plus, l'arrivée en masse de « génériqueurs » (Teva, Sandoz, etc.) a contribué à accentuer la compétition pour l'acquisition de molécules biotech. Cette lutte fratricide a eu pour conséquence de pousser vers le haut la valeur des molécules à un stade précoce et donc financièrement plus risqué. Dans ce contexte, l'utilisation des méthodes d'évaluations de projets s'est peu à peu répandue pour proposer une estimation de ce risque. Aujourd'hui, le NPV est largement utilisé aux dépens de méthodes plus complexes (arbres décisionnels, options réelles), mais sans doute plus affinées car tenant compte de l'aspect aléatoire du développement d'une molécule. Enfin, l'avènement du datamining apportera sans doute des réponses plus globales, car intégrant de multiples paramètres simultanément.

- (1) GS Burrill, EBR. The pendulum Swings towards M&As and partnering for Biotechs. Autumn 2005
- (2) S Seget (2005) Decision Resources Inc 11, 1-19
- (3) Burrill & Company. Biotech 2005 Life Sciences: A Move Towards Predictability (2005)
- (4) JJ Stewart et al. (2001) Nature biotechnology 19, 813-7
- (5) D Kellog et al. (2000) Analyst Journal 56, 62-75
- (6) MA Branch (2003) Real options in practice. Wiley Finance
- (7) T Copeland (2001) Real options: A practitioner's guide. Texere
- (8) T Wacinski. Valuating Pharmaceutical Projects: a clustering with side information approach. University of Geneva, CUI (2006)

CBDM.T®

Custom Business Development & Management Technology

88-90 rue de la mare

Fr-75020 Paris

France

Tel : +33 1 4474 7957

Email: contact@cbdm.com

Web: www.cbdm.com

LifeScience Consulting

SA, 118 Rue du Rhône,

1204 Genève

Suisse

Tel : +41 22 734 2415

Email : info@lifescience-consulting.com

Web: www.lifescience-consulting.com