



Une analyse prospective du marché international du médicament : un exemple appliqué au laboratoire GlaxoSmithKline

Loïc Gonnet

► To cite this version:

Loïc Gonnet. Une analyse prospective du marché international du médicament : un exemple appliqué au laboratoire GlaxoSmithKline. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01511305

HAL Id: dumas-01511305

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01511305>

Submitted on 20 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2002

N° :

7050

TITRE DE LA THESE

**Une analyse prospective du marché international du médicament : un
exemple appliqué au laboratoire GlaxoSmithKline**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

Loïc GONNET

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

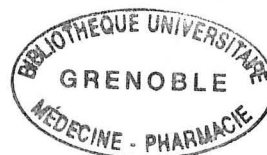
Le : 17 décembre 2002

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury: Mme Deletraz Martine

Membres

**Mr Bernard Thierry
Mme Pardo Catherine
Mr Cateura Olivier**



10235430

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P.DEMENGE**
Vice-Doyen : M. le Professeur **J.CALOP**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

M. BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
M. CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
M. DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Organique
M. DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
M. DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
M. FAVIER	Alain	Biochimie
M.PEYRIN	Eric	Chimie Analytique – Bromatologie
M.RIBUOT	Christophe	Pharmacologie Cardio-Vasculaire
Mme GOULON	Chantal	Physique Pharmacie et Génétique
Mme GRILLOT	Renée	Parasitologie
Mme MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
Mme ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
Mme SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
Mlle STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
M. WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P.DEMENGE**
Vice-Doyen : M. le Professeur **J.CALOP**

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharma. Clinique et Biotech
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRUGERE	Jean-François	Parasitologie (Pr. GRILLOT)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique ou Virologie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire (IAB)
CHAMPON	Bernard	P.R. Associé (Pharma. Clin.) <i>PAST</i>
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique (Pr. JL DECOUT)
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DUMORT-MEUNIER	Claire	Virologie Moléculaire Structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie et virologie clinique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	LBSO – Biochimie C
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PERA	Marie-Hélène	Chimie Organique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxico.Ecotox.
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale <i>PRAG</i>
SEVE	Michel	Ens. Physique (Pr. GOULON) / Rech. Biochimie (Pr. FAVIER)
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques
VILLET	Annick	Chimie Analytique

Table des matières

Remerciements	5
I. Introduction	6
- Objectif	6
- Contexte et problématique	6
- Méthodologie	7
II. Analyse prospective du marché du médicament	9
1. Le marché du médicament	9
2. Stratégies R&D de l'industrie pharmaceutique	14
3. Stratégies marketing de l'industrie Européenne	18
4. Un impact générique croissant	21
5. Conclusion	28
III. Exemple du laboratoire GlaxoSmithKline	29
1. Executive summary	31
2. Valorisation de GlaxoSmithKline	32
3. De très bons résultats préliminaires	37
4. Une décélération attendue sur plusieurs grandes franchises	41
5. Les franchises respiratoires et endocriniennes ne peuvent compenser	57
6. Un pipeline plus déprimé que jamais	73
7. La croissance externe une tâche pas si facile	79
8. Synthèse des résultats	83
9. Recommandations	84
10. Prévisions financières	86
IV. Conclusion	88
V. Références bibliographiques	89
VI. Serment des apothicaires	95

Remerciements

L'élaboration de cette thèse est avant tout le résultat de toutes les connaissances que j'ai accumulés grâce à l'ensemble de mes professeurs de pharmacie et de l'EM-lyon.

Je remercierai plus spécialement:

1/ Mme Martine Deletraz pour sa gentillesse, ses conseils et l'ensemble des compétences et outils qu'elle m'a transmis au cours de ma scolarité.

2/ Mme Catherine Pardo pour son dynamisme, ses compétences, son enthousiasme pour la diversité et l'excellente ambiance de travail qu'elle sait créer dans une équipe.

3/ Mr Bernard Thierry, « mon » pharmacien de référence qui m'a formé pour l'exercice de la pratique officinale. Il m'a apporté un autre regard de la pharmacie, axé sur l'écoute du patient et le respect d'autrui.

4/ Mr Rodolphe Besserve, mon collègue chez BryanGarnier qui m'a formé à l'analyse financière et particulièrement encouragé et soutenu pour réussir dans ce métier.

5/ Véronique, pour sa contribution à la réalisation de cette thèse et à ses conseils avisés.

6/ Mes parents et ma famille qui tout au long de ma scolarité m'ont encouragé et supporté dans les moments difficiles.

I. Introduction

1.1/ Objectif de la thèse

L'objet de ce mémoire fait suite à une étude sur GlaxoSmithKline que j'ai réalisé durant mon stage de mastère (2001). **L'objectif de cette thèse étant de donner une appréciation stratégique du secteur pharmaceutique (évolutions, perspectives) notamment via l'analyse de GlaxoSmithKline. La finalité étant de donner une recommandation d'investissement à nos clients.**

1.2/ Contexte et problématique

Ce travail fait partie intégrante du métier d'analyste que j'exerce chez BryanGarnier&co, banque d'investissement de 70 personnes, spécialisée sur les valeurs européennes de croissances.

La structure de la société repose sur trois entités:

- 1/ l'analyse et la vente
- 2/ la gestion d'actifs
- 3/ l'activité « corporate » ou placement de fonds privés.

L'activité analyse de la société comporte un dizaine de secteurs dont la pharmacie / biotechnologies. Le business plan de la société repose sur l'élaboration d'études par les analystes de chaque secteur qui sont ensuite relayées par la force de ventes auprès de nos clients anglais, suisses et français. Ces derniers sont gérants de SICAV, de fonds communs de placements, de fonds de pension et autres, nous rémunérant via des ordres de bourse. Ainsi nous les conseillons de manière strictement indépendante (nous ne travaillons pas pour des laboratoires) dans leurs choix d'investissements en fonction de l'analyse que nous faisons de chaque société et du secteur industriel en général. Pour le secteur de la pharmacie, l'analyse des sociétés passe par une interprétation du pipeline (médicaments en développements) du laboratoire, des études cliniques publiées, du positionnement concurrentiel des médicaments en portefeuille avec pour objectif de donner des chiffres de ventes et donc de prévoir le chiffre d'affaires et les perspectives de la société.

En effet, l'industrie pharmaceutique, est une industrie particulièrement exigeante en besoin capitalistique. L'émergence des sociétés de biotechnologies au cours des années 80 aux USA et 90 en Europe a encore amplifié le phénomène. Le coût moyen du développement d'un médicament étant de USD600-800m il est donc devenu indispensable pour les sociétés de biotechnologies, mais aussi pour les grands laboratoires, de faire appel aux marchés financiers pour trouver des fonds. Le financier (analyste/investisseur) est maintenant au cœur du système partant du postulat que tout est quantifiable en termes risque / rentabilité. Le marché de la santé et plus précisément celui du médicament est depuis des décennies un secteur d'investissement particulièrement rentable. Couplée à cette rentabilité, la grande inertie du secteur, 10 ans en moyenne pour développer un médicament, a favorisé l'émergence de l'analyste financier, capable d'anticiper les revenus futurs afin d'orienter un investissement et de donner des clés de lecture du secteur pharmaceutique à ses clients.

Le secteur pharmaceutique est considéré comme un secteur défensif au regard de la communauté financière et du grand public. Le contexte boursier actuel en est train de faire vaciller ce point de vue, mettant ce statut de « défensif » en question. Secteur historiquement plutôt protégé par le législateur et par un marché continuellement en croissance, le secteur pharmaceutique voit se profiler un nombre grandissant de menaces. En effet l'équilibre du secteur repose sur la balance homologation/entrée de nouveaux produits avec pour opposition l'entrée de génériques avec l'expiration des brevets. L'entrée dans le troisième millénaire a été marqué par l'émergence des génériques et d'une prise de conscience par l'opinion publique du coût à payer pour leur santé. L'industrie pharmaceutique se trouve ainsi confrontée à de nouvelles difficultés. **Arrivera-t-elle à combler le manque à gagner et peut-elle réagir grâce à sa R&D pour maintenir ses taux de croissance? Nous verrons que GlaxoSmithKline met particulièrement bien en lumière cette problématique.**

Ma mission a été ainsi d'analyser le secteur pharmaceutique pour donner une recommandation d'investissement sur GlaxoSmithKline en recentrant cette dernière dans le contexte.

1.3/ Méthodologie employée

Comment répondrons-nous à cette problématique. Notre travail utilise plusieurs sources d'informations que nous utilisons ensuite pour développer nos modèles d'estimations et d'analyses. La base de l'analyse repose sur l'évaluation du pipeline du laboratoire et des médicaments existants. Le déroulement de l'analyse se fait de la manière suivante:

- 1/ La première source d'information provient des sociétés elles-mêmes. Sur leur site internet, dans la rubrique « investors relations » nous pouvons consulter les résultats de la société et les chiffres de ventes pour chaque médicament. Nous utilisons essentiellement les « rapports annuels » des sociétés et éventuellement les documents déposés auprès de la SEC (Security Exchange Commission) aux USA. Cette information est ensuite compilée et enregistrée sur nos modèles.
- 2/ Dans ces mêmes rapports nous trouvons généralement l'essentiel du pipeline de la société. Des sites spécialisés (Biospace, Centerwatch) ainsi qu'une navigation sur internet sont indispensables pour compléter ce pipeline afin d'avoir une vue d'ensemble du pipeline sur un domaine thérapeutique donné. En effet, afin d'évaluer les relais de croissance de l'industrie et de mesurer (estimer) la menace concurrentielle nous sommes obligés d'élaborer la liste des pipelines de chaque société et le pipeline des différents domaines thérapeutiques.
- 3/ Pour évaluer la pertinence d'un médicament en pipeline et pour le positionner par rapport aux médicaments déjà homologués, nous utilisons les publications scientifiques (medline) et les données cliniques fournies par les sociétés, soit lors de leurs communiqués de presse, soit lors des réunions d'analystes et journées R&D organisées par ces dernières. Grâce à une étude approfondie des données et publications scientifiques, on analyse ainsi les caractéristiques du médicament: mode d'action, efficacité clinique, importance des effets indésirables, mode d'administration, remboursement ou non du produit.
- 4/ L'évaluation des médicaments déjà présents sur le marché fait aussi appel aux publications scientifiques mais afin d'éclairer le lecteur nous créons des matrices atouts/attraits dérivées de Mc Kinsey pour positionner les médicaments les uns avec les autres. Le positionnement est ainsi décrit en fonction de ses opportunités de marché et des ses avantages intrinsèques/thérapeutiques.
- 5/ Afin d'estimer la date d'entrée d'éventuels génériques pour un produit nous utilisons pour les USA, l'Orange Book de la FDA où est répertorié tous les médicaments avec ses brevets, et le site de l'office des brevets américains ou USPTO, qui décrit les brevets. Le site de la FDA nous fournit aussi les produits qui rentrent dans le cadre de poursuites judiciaires pour violation de brevets par les laboratoires de génériques. En Europe, nous utilisons la base de données Epoline pour obtenir les dates d'expiration des brevets.
- 6/ Une fois ces données enregistrées nous pouvons maintenant valoriser chaque projet, à la fois en pipeline et en portefeuille. Pour le pipeline, en raison du risque d'échecs extrêmement fort, nos modèles se concentrent uniquement sur les projets en fin de développement clinique (phase III). Lorsque nous construisons un modèle pour un médicament ou un domaine thérapeutique, nous utilisons les données OMS, CDC, NIH ou encore des différentes associations de patients et nous faisons des projections de population. Les données IMS nous procurent les parts de marché de chaque médicament. Pour les produits en pipeline nous faisons une estimation du taux de pénétration en fonction des caractéristiques cliniques du produit. Une fois le nombre de patients estimé, le taux de pénétration enregistré, l'entrée de générique impactée il ne reste plus qu'à calculer le coût de la thérapeutique sur douze mois pour en déduire le chiffre de ventes futures annuel du produit. Pour les nouvelles drogues nous estimons le prix généralement sur la base des prix des derniers produits rentrés sur le marché.
- 7/ Une fois ce travail réalisé nous faisons ensuite la somme des ventes des produits en portefeuille et en pipeline pour en déduire le chiffre d'affaires de la société présent et futur, et les perspectives du laboratoire au cours des cinq prochaines années. Nous établissons ensuite des comptes de résultats et des bilans prévisionnels pour en déduire un objectif de cours théorique, utilisant les méthodes DCF/EVA.

- 8/ Notre recommandation est le reflet de notre évaluation de la société et donc de ses perspectives. Une société qui est fortement sous l'emprise d'une menace générique, entraînant une très forte destruction de valeur et ne possédant pas un pipeline suffisant pour compenser cette perte représente ainsi pour nous une idée de vente. Au contraire un laboratoire avec un puissant pipeline et où peu de produits sont exposés à une menace générique constitue pour nous une idée d'achat forte sur le secteur. On conseille ainsi de vendre ou d'acheter le titre.

1.4/ Déroulement de l'exposé

Au cours de notre exposé, nous ferons **dans une première partie** un état des lieux du marché du médicament, de ses intervenants, des stratégies R&D et marketing développées par les laboratoires, un point réglementaire et l'impact du médicament générique. Nous essayerons notamment de comparer l'industrie européenne et américaine pour illustrer les enjeux de l'industrie pharmaceutique et en quoi l'industrie américaine est en avance sur les européens, mais avec une Europe qui essaye de rattraper son retard. Nous discuterons aussi de l'évolution de la législation sur le médicament, et tenterons de mesurer l'impact des génériques et de voir en quoi ils risquent de transformer l'industrie.

Dans une deuxième partie, nous prendrons l'exemple de GlaxoSmithKline sur une étude réalisée en 2001, qui met en lumière la difficulté des laboratoires pour faire face à ces nouvelles contraintes du secteur pharmaceutique, et où on montrera que le pipeline de la société ne pourra compenser la perte de ventes suite à l'entrée de génériques sur ses médicaments phares.

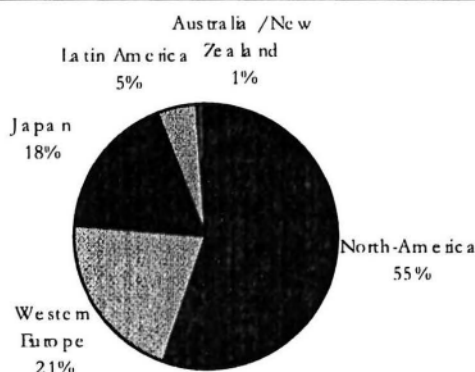
II. Analyse prospective du marché du médicament

1. Le marché du médicament

1.1/ Le marché en chiffres

Le marché du médicament pèse près de USD260Mds. Les USA représentent à eux seuls près de 140Mds, l'Europe un peu moins de USD60Mds et le Japon environ USD50Mds. Ces trois zones géographiques représentent ainsi près de 95% du marché mondial du médicament.

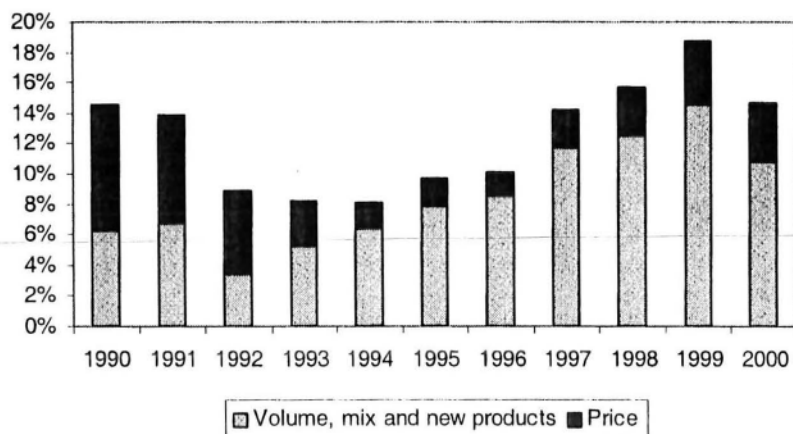
Graphique 1: Marché mondial pharmaceutique (2001)



Source: IMS Health (2002)

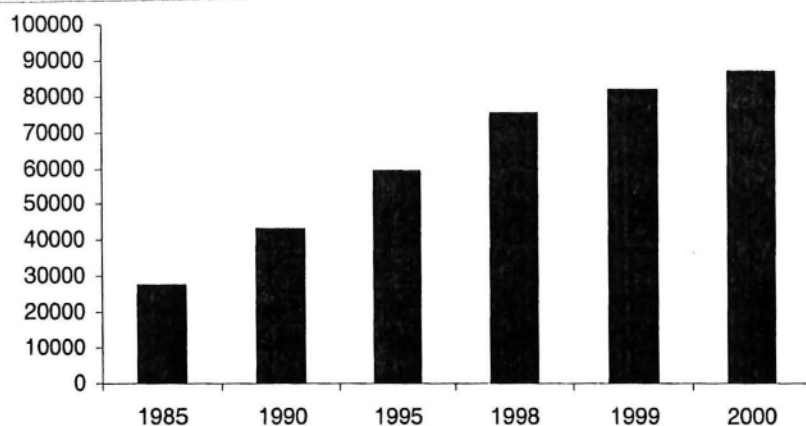
Ce qui est frappant, c'est l'importance du marché US par rapport au marché européen. Ceci s'explique par un effet prix (prix en moyenne deux fois plus important aux USA) et donc des profits nettement supérieurs, une pénétration très rapide des nouveaux médicaments et bien sûr un volume plus important. Le marché US a progressé de 17% en 2001, selon les données IMS alors que le marché européen était lui sur des niveaux de croissance nettement plus faibles à 8% et le Japon à 3%. Le marché global progressant de 9%.

Graphique 2: Analyse des taux de croissance du marché pharmaceutique US



Source: PBHGA (2002)

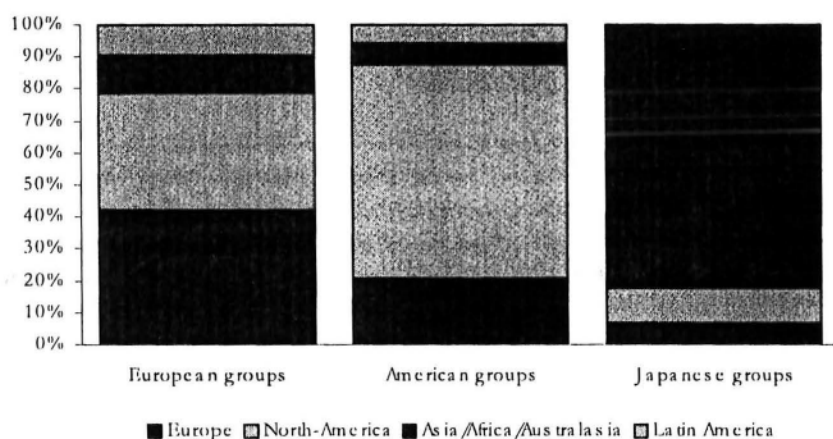
Graphique 3: Evolution du marché pharmaceutique Européen (EUR m)



Source: IFPLA(2002)

L'importance du marché américain est donc facilement identifiable avec ces statistiques, et on comprend pourquoi les USA via la FDA (Food and Drug Administration) font « la pluie et le beau temps » sur le secteur pharmaceutique à travers les différentes bourses mondiales. Ceci explique l'engouement de tous les laboratoires pour avoir le pourcentage le plus important que possible de leur chiffre d'affaires effectué aux US, afin d'assurer leur croissance future. Si les groupes européens ont une part grandissante de leur chiffre d'affaires effectuée sur le sol américain, leurs homologues nord-américains sont naturellement nettement en avance avec 70-80% de leurs ventes effectuées aux USA.

Graphique 4: Répartition des chiffres d'affaires par zones géographiques

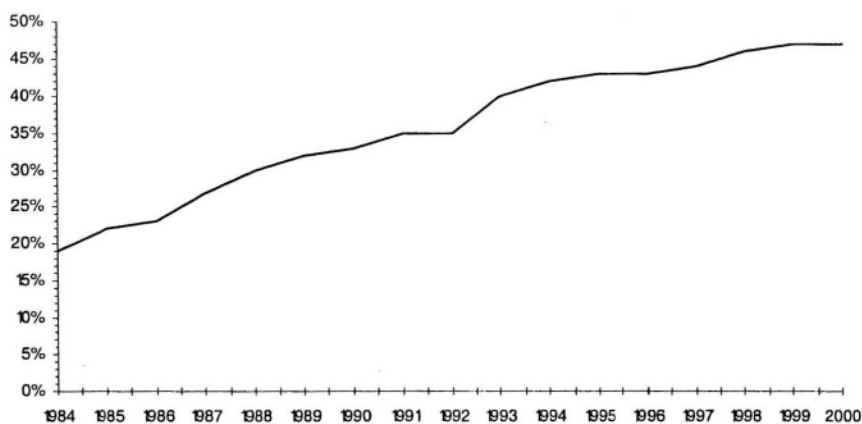


Source: PhRMA (2002)

En revanche, la part des médicaments génériques dans les prescriptions est beaucoup plus importante aux USA qu'en Europe. Les génériques représentent 10% du marché américain en valeur, mais près de 50% en volume (Source: PHRMA). En Europe, le taux de pénétration des génériques est beaucoup plus faible mais de grandes divergences sont observées suivant les pays. Selon l'EGA (European Generic Association) en Allemagne, la part de marché des génériques est de 40% (28% en valeur), en Grande-Bretagne elle s'élève à 50% (18% en valeur) alors qu'en France elle n'est que de 7-8% et en Italie et Espagne pratiquement inexistante.

Si les génériques représentent aussi peu en valeur aux USA, c'est que le prix d'un générique est seulement de 60-70% du prix du médicament original, de 50% quand on a deux génériques, de 30-40% avec trois génériques et de moins de 30% quand il y a plus de trois génériques sur le marché.

Graphique 5: Part des génériques dans les prescriptions US

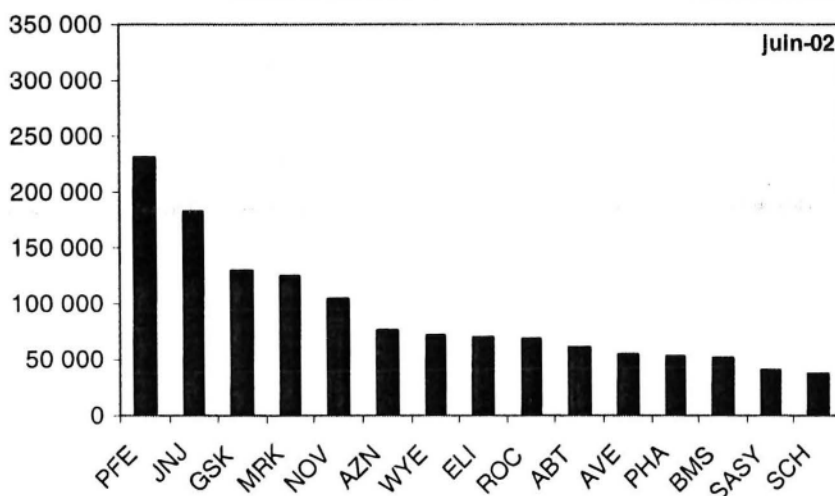


Source: PHARMA(2002)

1.2/ Les acteurs du marché pharmaceutique

Le marché pharmaceutique s'est particulièrement internationalisé depuis 20 ans, le marché et les acteurs ne sont donc plus superposables. Les groupes ont besoin comme dans beaucoup d'autres activités de diversifier le risque, trouver des effets de levier et des relais de croissance expliquant ainsi cette internationalisation et la globalisation des activités. Les laboratoires qui historiquement avaient des portefeuilles de produits peu diversifiés, ont élargi leurs compétences et dégagé des synergies lors de nombreuses opérations de fusion/acquisition. Ces groupes ont aussi découvert les concepts de création de valeur et de valorisation boursière, ce qui a encore augmenté les fusions et participé au mouvement d'internationalisation de ces groupes.

Graphique 6: Capitalisations boursières des 15 premières pharma mondiales (EUR m)



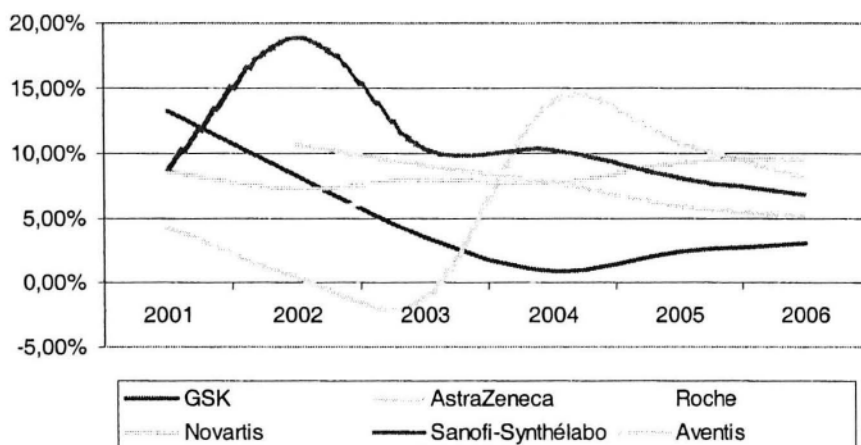
Source: Bryan, Garnier & Co, Bloomberg (2002)

Les perspectives des taux de croissance des groupes pharmaceutiques restent soutenues à moyen-terme mais les principales menaces du secteur n'ont pas encore été extériorisées, risquant ainsi d'entraîner encore des vagues de concentration.

Comme nous l'avons vu précédemment, les sociétés américaines ont un effet de base favorable en terme de croissance mais cette stratégie de la surexposition au marché intérieur est beaucoup plus risquée à terme. Les acteurs du secteur sont pour l'essentiel européens et américains, en revanche il n'y a pas encore ou très peu de sociétés transatlantiques, américano-européennes. Les sociétés

japonaises étant principalement positionnées au Japon. Leurs médicaments vendus à l'étranger font l'objet la plupart du temps d'accords de co-développement et/ou de co-marketing.

Graphique 7: Projections de croissance (CA) pour les majors européennes

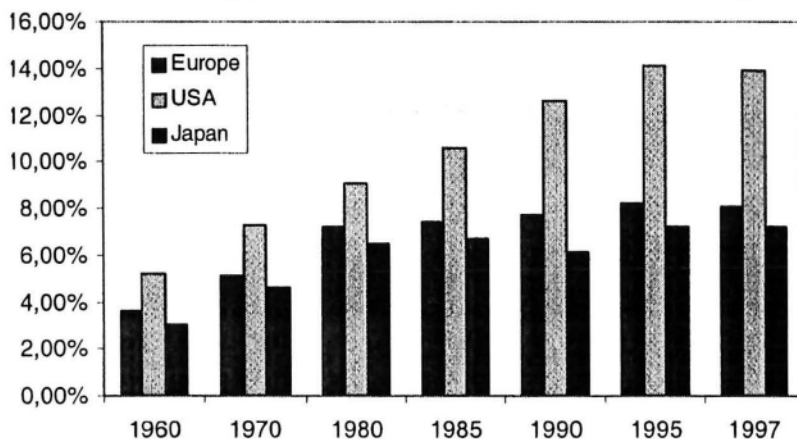


Source: Bryan, Garnier & Co (2002)

1.3/ Les enjeux du secteur

Le secteur pharmaceutique est en pleine mutation, et la stratégie d'internationalisation développée par les groupes veut essayer de diluer le risque géographique. Contrôle des prix, maîtrise des dépenses de santé, assurances privées sont autant de menaces susceptibles d'affecter les groupes pharmaceutiques. Les dépenses de santé représentent un des principaux postes budgétaires des pays occidentaux. Sur 40 ans les dépenses de santé ont été multipliées par trois (en % du PIB). Aux USA, les dépenses de santé atteignent près de 14% du PIB alors qu'elles n'en représentent que 7% au Japon. Cette évolution résulte du vieillissement de la population, d'une meilleure prise en charge des patients et de médicaments de plus en plus onéreux.

Graphique 8: Part des dépenses de Santé dans le PIB

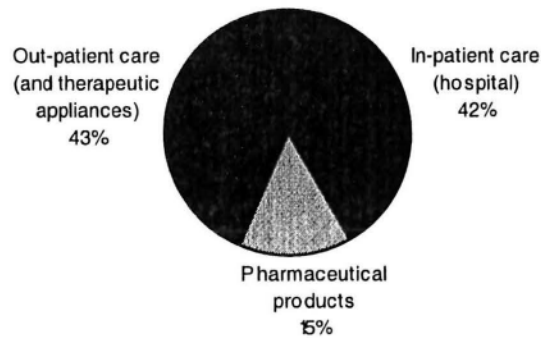


Source: OI:CID 11health(2002)

Cependant, la part des dépenses liées aux médicaments est limitée. Les médicaments comptent pour environ 10 à 15% des dépenses de santé dans les pays occidentaux. Les décisions politiques étant d'essayer de diminuer encore ce poste via une pénétration croissante des génériques. Les nouveaux médicaments nécessitant d'être chaque fois plus performants, offrant des ratios bénéfice/risque de plus en plus importants, on peut estimer que le coût moyen du développement d'un médicament va continuer sur une pente ascendante. Les groupes pharmaceutiques sont donc obligés d'avoir des

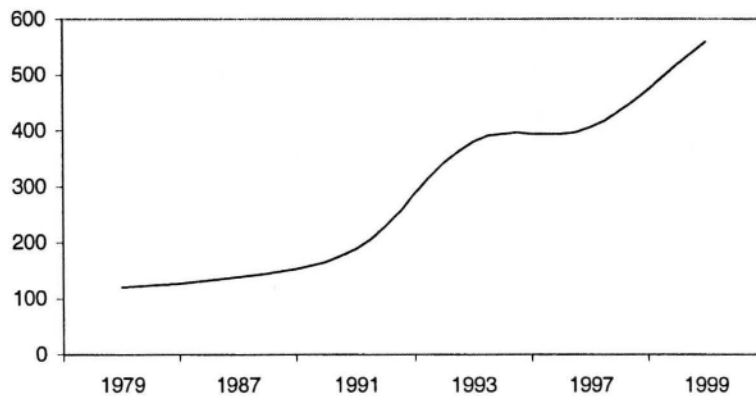
centres de recherche et développement de plus en plus performants ou sinon une certaine habilité à signer des accords de partenariats avec des sociétés de biotechnologies. Ces stratégies R&D, sont cependant bien divergentes selon les sociétés.

Graphique 9: Répartition des dépenses de Santé



Source: EFPIA, OECD Health Data (2002)

Graphique 10: Evolution du coût de développement de produits (USD m)



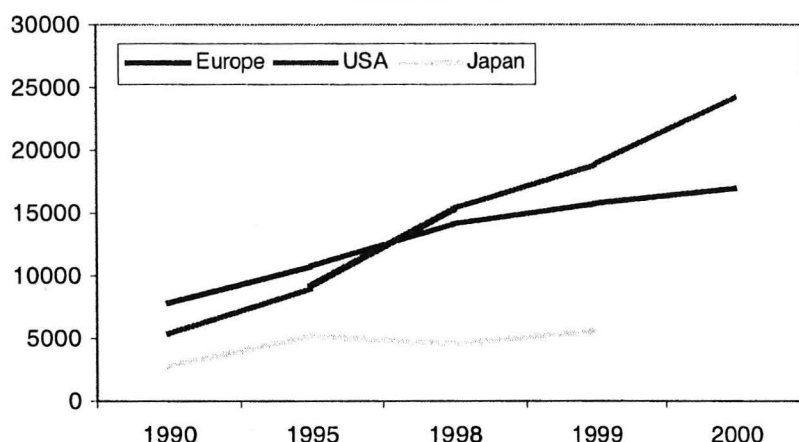
Source: Office of Health Economics (2002)

2. Stratégies R&D de l'industrie pharmaceutique

2.1/ La recherche en Europe et aux US

L'évolution comparée des dépenses R&D en Europe / USA / Japon montre la montée en puissance des US, qui au début des années 1990 dépensait moins que l'Europe et qui depuis les années 1995 est largement en tête en terme d'investissement R&D. Le Japon a des dépenses relativement stables. Cette tendance reflète bien les perspectives du secteur pharmaceutique suivant les zones géographiques : une montée en puissance des US, une Europe sur le déclin et un Japon hors course.

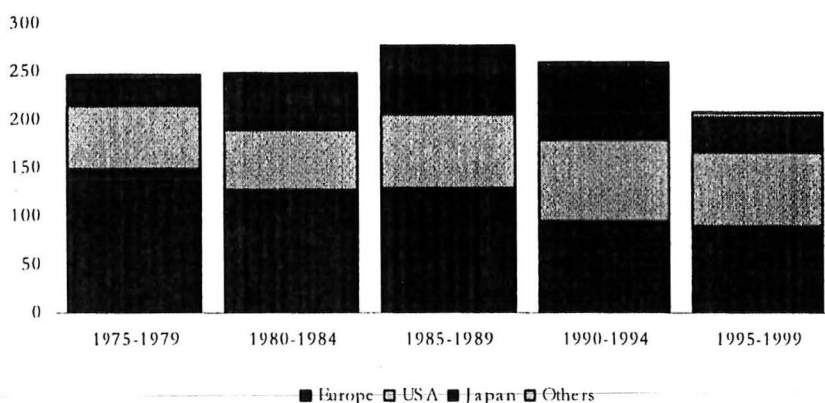
Graphique 11: Evolution des dépenses R&D (EUR m)



Source: FIF-PLA, PhRMA, JPALA (2002)

La concentration de la R&D aux USA se manifeste par l'origine géographique des entités chimiques/biologiques. Alors que 60% des molécules provenaient d'un pays européen dans les années 1975-1979, 40% seulement des produits étaient d'origine européenne en 1995-1999.

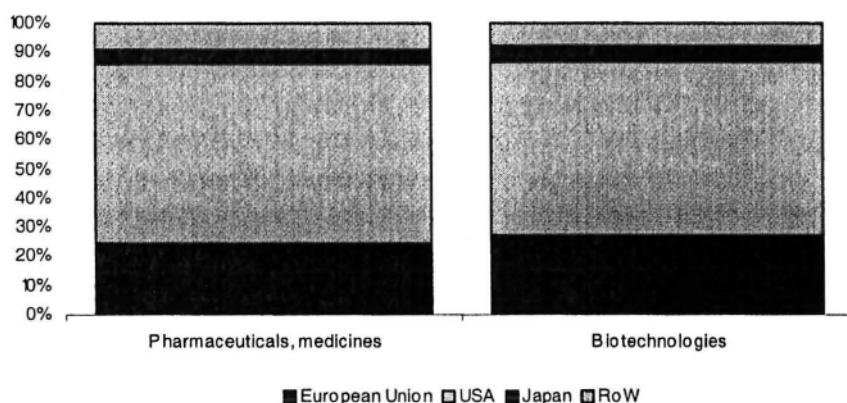
Graphique 12: Origine des nouvelles entités chimiques / biologiques



Source: SCRIP, FIF-PLA(2002)

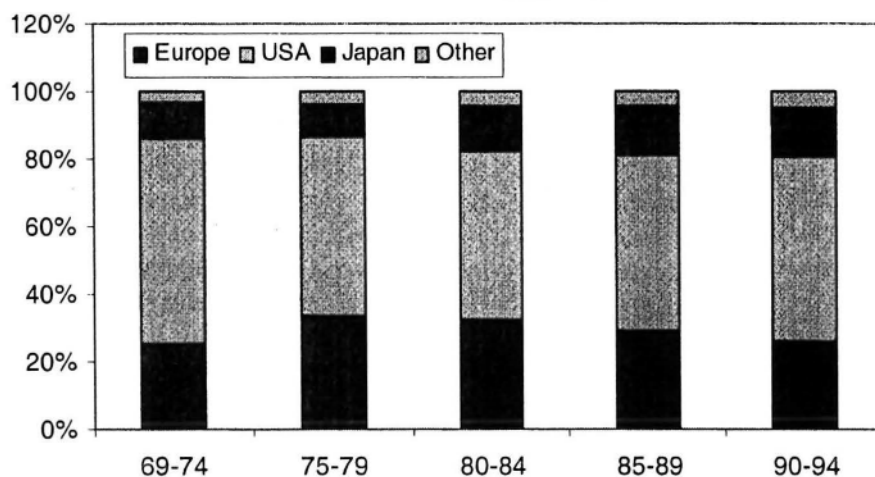
Il est alors important de s'intéresser à l'origine des brevets pharmaceutiques. Que l'on soit en Europe ou aux USA, l'origine des brevets est essentiellement d'origine américaine. Près de 60% des brevets sont d'origine américaine. Ce pourcentage traduit bien la position dominante des USA, qui sont à l'origine de l'essentielle des nouvelles entités chimiques et biologiques sur le marché.

Graphique 13: Origine des brevets en Europe



Source: O.S.T. (2002)

Graphique 14: Evolution de l'origine des brevets aux USA

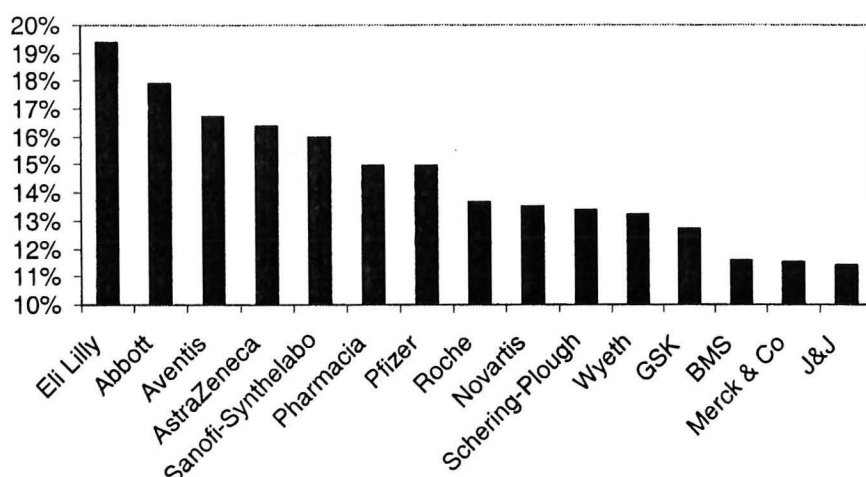


Source: US PTO (2002)

2.2/ La position des groupes européens

La part du chiffre d'affaires destinée à la R&D (Graphique 15) est un indicateur particulièrement représentatif de la stratégie et de la dynamique d'un groupe pharmaceutique. Le fait marquant c'est que les plus grands laboratoires ne sont pas ceux qui investissent le plus dans la R&D (Graphique 15). On voit que le leader mondial, l'américain Pfizer se trouve en milieu de tableau et le deuxième groupe, GlaxoSmithKline encore plus loin avec un budget R&D de 12.5% de ses ventes en 2001. Les laboratoires européens, à l'exception de GlaxoSmithKline sont plutôt bien positionnés ayant généralement un budget R&D autour de 15% de leurs ventes. Cet investissement encore massif des sociétés européennes n'est cependant pas suffisant pour éviter l'érosion de la part des brevets d'origine européenne aux US. Alors que dans les années 75-79, plus de 30% des brevets étaient d'origine européenne aux US, ce chiffre n'est maintenant plus que de 23-25%. Par ailleurs, les laboratoires américains investissent massivement hors de leurs frontières.

Graphique 15: Part du CA destinée à la R&D (2001)



Source: Bryan, Garnier & Co

L'étude comparative des pipelines (nouveaux médicaments en développement clinique) notamment par domaines thérapeutiques, est certainement la meilleure approche pour juger de la qualité d'un laboratoire sur sa R&D. Plus que le budget, c'est donc la qualité de la R&D qui importe. Lorsque l'on balaye les pipelines, ce qu'un analyste effectue quotidiennement, il est assez aisé de voir que les sociétés de taille moyenne et plus encore les sociétés de biotechnologies ont les plus beaux pipelines de l'industrie et les plus fournis. Il est alors intéressant de regarder la position des sociétés de biotechs européennes par rapport aux biotechs US. Le tableau ci-dessous nous montre l'avance prise une fois encore par les américains. En chiffre d'affaires, les sociétés de biotechs européennes sont trois fois moins importantes que leurs homologues américaines. Même si elles essayent de rattraper leur retard, les dépenses R&D sont aussi trois fois moins importantes.

Tableau 1: Sociétés biotechs Européennes et Américaines

	Europe 2000	USA	Europe 1998	USA
Chiffre d'affaires (EUR m)	8,679	23,750	3,709	15,777
Dépenses R&D (EUR m)	4,977	11,400	2,334	8,398
Pertes nettes (EUR m)	1,570	5,964	2,107	4,326
Nombre de sociétés	1,570	1,273	1,178	1,283
Nombre d'employés	61,104	162,000	45,823	153,000

Source: Ernst & Young (2001)

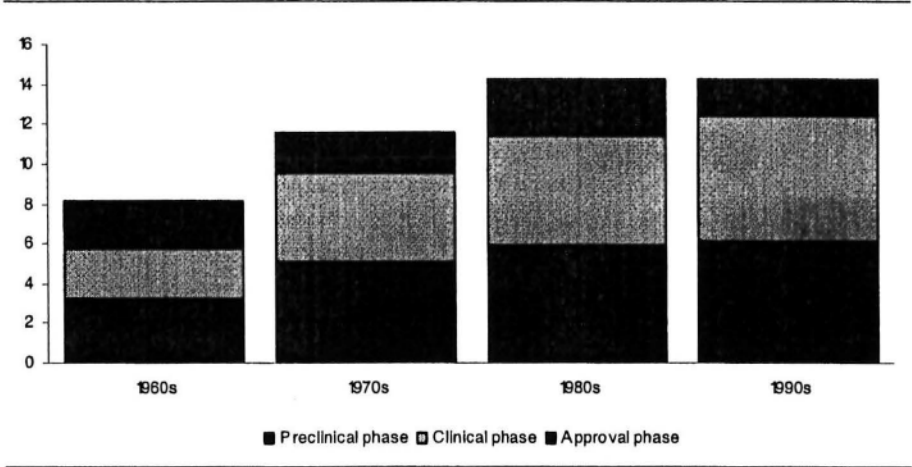
2.3/ Stratégies d'investissement R&D

Face à ce retard les sociétés européennes essayent de s'adapter à cette nouvelle donne. Cela passe par une revalorisation des salaires des chercheurs et un intéressement sur le résultat de la société. Les sociétés européennes développent de nouvelles stratégies de R&D en investissant hors de l'Europe et en délocalisant leurs centres de recherche aux US (cas de Novartis) afin d'utiliser la densité du tissu de recherche aux US. Cela passe aussi par des prises de participation dans des sociétés de biotechnologies américaines, car comme on a pu le voir, ce sont les plus avancées. Roche détient 58% du capital de Genentech qui est la deuxième plus grosse société de biotechs aux US. Novartis possède aussi près de 50% du capital de Chiron, autre grande biotech américaine. Les accords avec ces sociétés de biotech se multiplient dans toute l'industrie. Actuellement c'est la course à celui qui développera le plus d'alliances avec ces sociétés de biotech qui sont un véritable vivier de produits en développement. La dynamique de leur R&D doit donc venir compenser l'inefficacité grandissante des grosses sociétés pharmaceutiques à remplir leur pipeline. Les structures gigantesques de R&D créées dans les grands groupes n'arrivent plus à trouver de nouveaux produits. Une des stratégies étant de scinder la R&D, en une multitude de petites structures de chercheurs plus ou moins indépendantes. Cependant, cela ne

semble pas être la panacée et les accords développés avec les biotechs sont plus que jamais cruciaux pour les grandes sociétés. Une autre stratégie de R&D, est de développer des alliances entre laboratoires (co-développement) afin de partager les coûts et d'augmenter les chances de réussite en multipliant les compétences. Cette stratégie d'investissement R&D, est une solution croissante dans le secteur pharmaceutique. En revanche, les grandes opérations de fusions/acquisitions ne semblent pas être une bonne solution sur le long terme, car elles créent des équipes R&D déboussolées et noyées dans une multitude de projets en développement. La réussite des biotechs tient certainement au fait qu'elles concentrent toute leur énergie sur quelques projets seulement et non pas 80 ou 100 projets comme certains laboratoires.

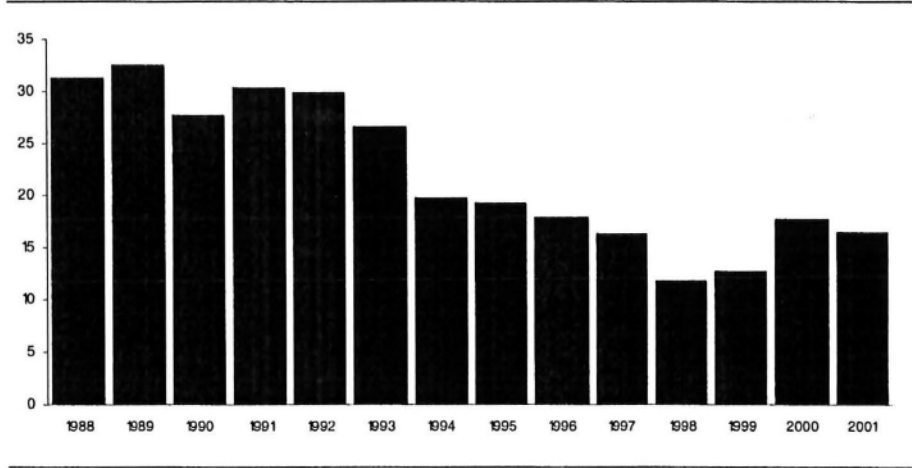
Si le temps de développement moyen d'un médicament est de plus en plus long (Graphique 16), on observe en revanche une diminution par deux du temps moyen pour une homologation auprès de la FDA (Graphique 17).

Graphique 16: Temps moyen de développement des produits (en années)



Source: PhRMA(2002)

Graphique 17: Temps moyen d'homologation de produits auprès de la FDA (en mois)



Source: FDA(2002)

3. Stratégies marketing de l'industrie pharmaceutique Européenne

3.1/ La position des groupes européens

On a vu l'importance de la R&D dans l'évaluation stratégique d'un laboratoire, le marketing est devenu un enjeu majeur pour ces laboratoires et a expliqué la plupart des « méga-fusions » de la fin des années 90. L'origine des 30 premiers produits vendus aux USA en 2001 est l'illustration de la capacité marketing des laboratoires. Seuls trois produits sont d'origine européenne, le *Mopral®* d'AstraZeneca, l'*Augmentin®* et *Deroxat®* de GlaxoSmithKline. Ceci s'explique en grande partie par l'importance des forces de ventes qui historiquement est beaucoup plus forte pour les groupes américains. L'industrie européenne essaye de pallier ce manque, par exemple GlaxoSmithKline possède plus de 9,000 visiteurs médicaux aux US, Novartis plus de 5,500 (trois fois plus qu'en 1998).

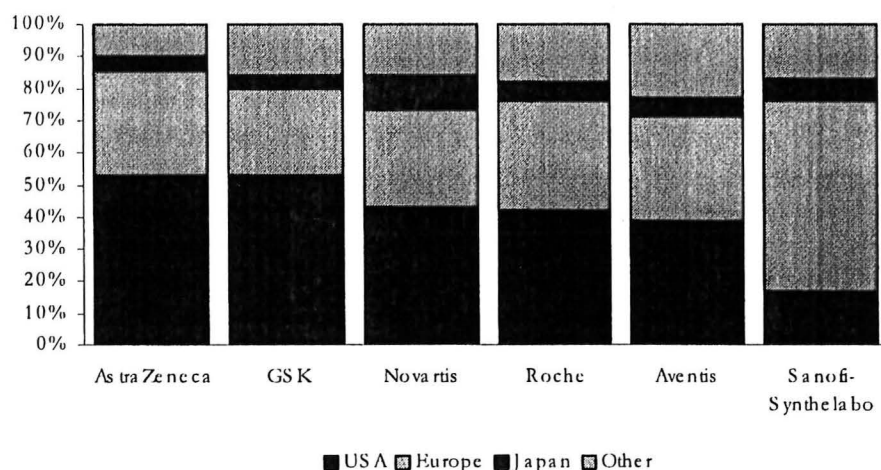
Tableau 2: les 20 premiers produits sur le marché US en 2001

Médicament	Société	Classe thérapeutique	Ventes 2001
1. <i>Lipitor®/Tavor®</i>	Pfizer	Hypolipémiant	USD 4518
2. <i>Prilosec®/Mopral®</i>	AstraZeneca	Antiulcérant	USD 3999
3. <i>Prevacid®/Lanzor®</i>	Abbott/Takeda	Antiulcérant	USD 3195
4. <i>Zocor®</i>	Merck	Hypolipémiant	USD 2739
5. <i>Celebrex®</i>	Pharmacia/Pfizer	AINS	USD 2387
6. <i>Zoloft®</i>	Pfizer	Antidépresseur	USD 2153
7. <i>Paxil®/Deroxat®</i>	GSK	Antidépresseur	USD 2124
8. <i>Vioxx®</i>	Merck	AINS	USD 2026
9. <i>Prozac®</i>	Eli Lilly	Antidépresseur	USD 1994
10. <i>Augmentin®</i>	GSK	Antibiotique	USD 1873
11. <i>Claritin®</i>	Schering-Plough	Antihistaminique	USD 1870
12. <i>Zyprexa®</i>	Eli Lilly	Antipsychotique	USD 1823
13. <i>Norvasc®/Amlor®</i>	Pfizer	Antihypertenseur	USD 1767
14. <i>Glucophage®</i>	BMS	Antidiabétique	USD 1734
15. <i>Oxycontin®</i>	Générique	Analgésique	USD 1486
16. <i>Neurontin®</i>	Pfizer	Antiépileptique	USD 1486
17. <i>Pravachol®</i>	BMS	Hypolipémiant	USD 1420
18. <i>Premarin®</i>	Wyeth	Substitut hormonal	USD 1240
19. Hydrocodone	Générique	Analgésique	USD 1197
20. <i>Risperdal®</i>	J&J	Antipsychotique	USD 1188

Source: Bryan, Garner & Co, *scitists* (2001)

L'avance prise dans ce domaine par les laboratoires américains explique leur exposition nettement supérieure sur le marché US par rapport aux six plus grosses sociétés européennes (GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Aventis, Novartis, Roche, Sanofi-Synthelabo). Cependant, la politique à marche forcée pour augmenter la taille des forces de ventes commence à payer et une société comme Novartis qui faisait 35% de son chiffre d'affaires aux US en 1998, est maintenant à 43%. La situation est exactement identique pour un laboratoire comme Aventis. En revanche, une plus faible exposition US a quand même des avantages pour un laboratoire, car la concurrence générique est généralement plus faible en Europe et au Japon (profil de croissance plus facile à anticiper) et souvent la concurrence est moins forte. Cependant, en Europe les marges sont moins importantes, les délais d'homologation sont en moyenne plus longs ce qui nécessite la pratique d'un marketing plus différencié.

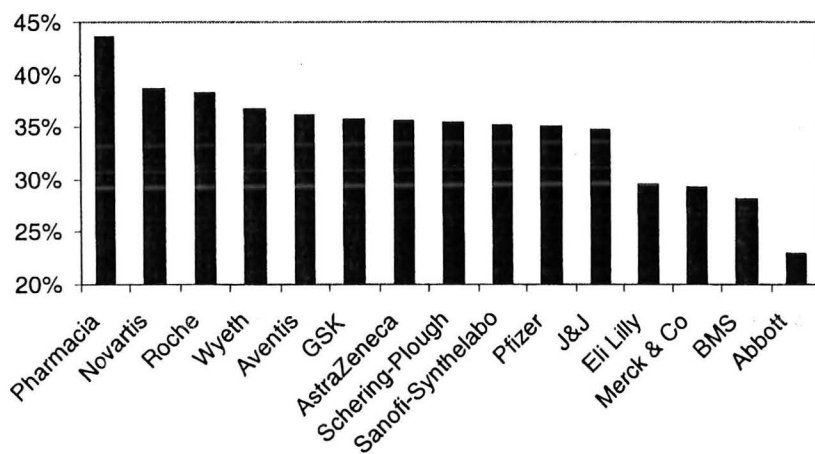
Graphique 18 : Exposition géographique des 6 majors Européennes



Source: Bryan, Garnier & Co (2002)

Les dépenses de marketing effectuées par les laboratoires sont considérables, elles représentent en générale 35% des ventes de la société. Deux sociétés se distinguent, à savoir Pharmacia et Novartis pour leur investissement marketing. On observe maintenant peu de différences entre les sociétés américaines et les sociétés européennes. Ces dernières gommant petit à petit leur retard.

Graphique 19: Dépenses SG&A des groupes pharmaceutiques (2001)



Source: Bryan, Garnier & Co (2001)

3.2/ Stratégies d'investissement marketing

L'augmentation du nombre de visiteurs médicaux a donc et est encore la principale stratégie développée par les laboratoires pharmaceutiques pour augmenter leur chiffre d'affaires. Le nombre de visites auprès du médecin et la qualité du contact visiteur médical/médecin est aussi primordiale. Les visiteurs médicaux de Novartis ont multiplié par plus de deux en quelques années le nombre de visites aux médecins. Mais comme l'explique le cabinet de conseil McKinsey dans sa lettre n°3 de 2002, les laboratoires ne doivent pas seulement visiter les médecins mais ils doivent apporter un service et améliorer leur discours. Une formation plus pointue des visiteurs médicaux est un enjeu clé à relever pour les laboratoires s'ils veulent avoir des contacts de qualité avec les médecins (leaders d'opinions) et mettre en place des stratégies de différenciation marketing. L'incitation financière avec des systèmes de bonus est encore peu pratiquée, et toujours selon McKinsey, 80% des laboratoires n'ont pas de programme pour récompenser les meilleurs vendeurs. En Europe, Novartis est un pionnier dans

ce domaine et applique déjà des programmes de bonus et de diverses incitations à ses visiteurs médicaux.

Plusieurs stratégies de développement marketing sont aussi possibles. Si une société comme Sanofi-Synthélabo s'est essentiellement développée aux US grâce à des accords de co-marketing avec Bristol-Myers Squibb (co-marketing du *Plavix*® et de l'*Aprovel*®) et Pharmacia (co-marketing du *Stilnox*®), Novartis s'est, elle, uniquement concentrée à augmenter seule son nombre de visiteurs médicaux. Cependant, comme pour la R&D, les accords de co-marketing sont de plus en plus nombreux, permettant ainsi de limiter les coûts et d'atteindre plus rapidement des parts de marché grâce à l'association des forces de vente. Comme pour le développement d'un médicament, le coût de lancement est lui aussi croissant. Le coût du lancement récent du *Zelmac*®/*Zelnorm*® (syndrome du colon irritable) s'est élevé pour le seul marché US à USD 200m.

Les campagnes de publicité, autorisées essentiellement aux US (interdiction de promouvoir des médicaments de prescription en Europe), sont aussi un enjeu clé de la stratégie marketing. Une campagne DTC (Direct To Consumer) est effectuée pour chaque lancement de produits.

L'entrée sur le marché Japonais est devenue un nouveau débouché et un angle d'investissement marketing pour les laboratoires pharmaceutiques. Historiquement très cloisonné, le Japon est en train de s'ouvrir à la concurrence des laboratoires étrangers. Pour pallier la difficulté de pénétrer ce marché, la stratégie marketing la plus employée par les laboratoires pharmaceutiques est le co-marketing avec un acteur local (exemple: Sanofi-Synthélabo et Fujisawa pour le *Stilnox*®). Autre solution, le rachat direct de laboratoires, et l'acquisition de Chugai Pharmaceuticals par Roche en décembre 2001 est un excellent exemple. Roche-Nippon qui était la 20^{ème} force de ventes en nombre de vendeurs au Japon, est ainsi passé directement à la 5^{ème} place.

Le marketing pharmaceutique doit maintenant faire face à la montée en puissance de laboratoires de médicaments génériques. Si aux US, les sociétés pharmaceutiques sont plutôt bien protégées grâce à l'Act Hatch-Waxmann de 1984, il n'y a pas de loi comparable en Europe. La loi aux US offre 30 mois sans générique sur le marché au laboratoire pharmaceutique, si ce dernier porte plainte pour violation de ses brevets par les laboratoires de génériques et s'il y a demande d'homologation. Cependant, dès qu'il y a entrée de génériques aux US, il est extrêmement difficile de mettre en place des stratégies marketing pour défendre un médicament. Le médicament étant généralement complètement substitué en moins d'un mois, la seule stratégie finalement adoptable est d'arrêter la promotion du médicament. En Europe, bien qu'il n'y ait pas de loi pour défendre un médicament contre l'entrée de génériques, et que la situation brevetaire est souvent beaucoup plus simple, le marché est plutôt mieux protégé contre l'entrée de génériques. La situation européenne qui est très hétérogène suivant les pays, est un avantage pour les grosses sociétés pharmaceutiques.

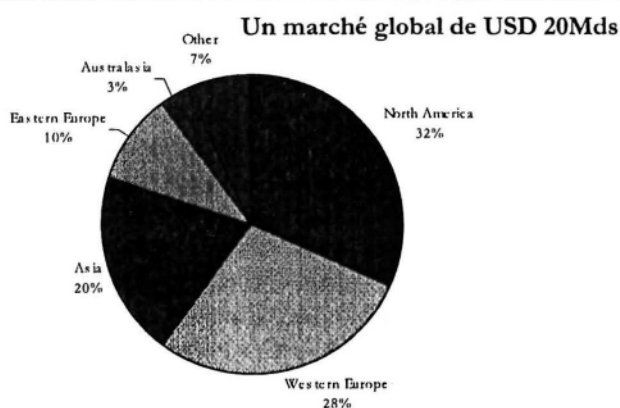
4. Une menace générique croissante

Nous venons de voir que les génériques modifiaient les stratégies marketing des laboratoires pharmaceutiques. Cependant, la menace générique n'est pas réellement nouvelle pour l'industrie pharmaceutique, mais son impact est en revanche nettement plus important depuis deux à trois ans et va encore s'amplifier dans le futur. Une fois encore pour analyser la situation il convient de faire une différence très nette entre l'Europe et les USA. La situation très hétérogène suivant les pays européens est encore différente aux US.

4.1/ la situation actuelle

Le marché mondial du générique représente près de USD20Mds et devrait fortement progresser au cours des prochaines années suite à plusieurs facteurs : changement de législation européenne, augmentation des dépenses de santé américaines, pression des Health Maintenance Organisations américaines et des employeurs pour faire baisser leur prix.

Graphique 20: Ventes de génériques par zones géographiques



Source: Bryan, Garnier & Company, IMS Health (2002)

L'Europe et les USA, représentent 60% seulement du marché, alors que les pays asiatiques comptent pour 20% du marché. Si on rapporte ce chiffre au marché mondial du médicament (USD260Mds) il est aisé de voir que la pénétration du générique est d'autant plus forte dans les pays à revenus modérés.

A/ La situation américaine

Le premier marché mondial du générique a connu une très forte explosion de sa croissance durant les années 1980-90, croissance qui est maintenant uniquement engendrée par l'expiration des brevets.

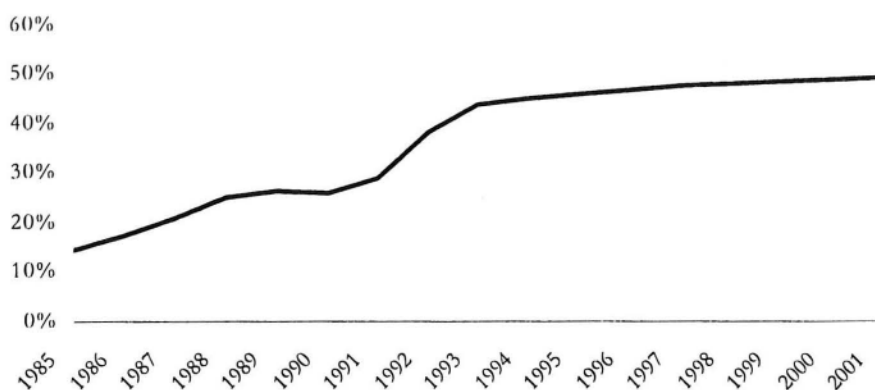
Deux événements ont influencé la dynamique du générique au cours des 20 dernières années:

1/ l'Act Hatch-Waxmann de 1984 voté aux USA a favorisé l'émergence du générique et a surtout encouragé les laboratoires de génériques à attaquer les brevets des médicaments de spécialité.

2/ Le développement massif des HMO, ces « sécurités sociales », qui ont augmenté l'aspect concurrentiel du secteur de la santé. Selon le Bureau of Labor Statistics, 75% des employés américains possèdent une HMO (payée en partie par leur employeur) contre 28% en 1988.

L'Act Hatch-Waxmann de 1984, a fait émerger le droit de substitution pour les pharmaciens, faisant ainsi décoller les ventes de génériques. En 1999, près de 77% des HMO obligeaient leurs pharmaciens à substituer vers des médicaments génériques. Le véritable décollage n'a pourtant eu lieu qu'à partir des années 1990, résultat de la montée en puissance des HMO. La part de marché du générique aux US est passée de 10% environ en 1984 à près de 45-50% du marché américain au cours de ces dernières années.

Graphique 21: Part de marché du générique dans les nouvelles prescriptions aux USA (1985-2001)

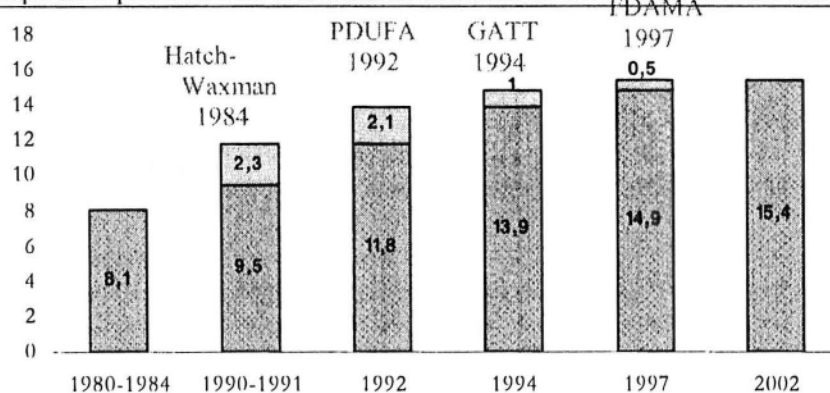


Source: IMS Health(2002)

Dans le même temps, la durée de vie moyenne d'un médicament sur le marché a fortement augmenté, passant de 8.1 ans pour une drogue homologuée entre 1980-1984 contre près de 15.4 ans pour les produits homologués à la fin des années 1990. Ceci résulte de plusieurs phénomènes:

- 1/ la période de 30 mois accordée par l'Act Hatch-Waxmann, pendant laquelle un générique ne peut être homologué en cas de brevets secondaires à la molécule encore valides
- 2/ Le « prescription Drug User Fee Act » de 1992 qui a entraîné l'accélération de l'homologation des médicaments
- 3/ Les accords du GATT de 1994 qui stipula que tout brevet possède une période de validation de 20 ans avant son expiration à la date de dépôt de publication du brevet et non plus 17 ans à la date de publications du brevet
- 4/ la période d'exclusivité pédiatrique de 6mois accordée en cas de recherche d'une indication pédiatrique (FDA Modernization Act of 1997) pour le médicament.

Graphique 22: Impact des exclusivité et extensions sur la durée de vie d'un médicament aux USA



Source: NIIICM Foundation(2002)

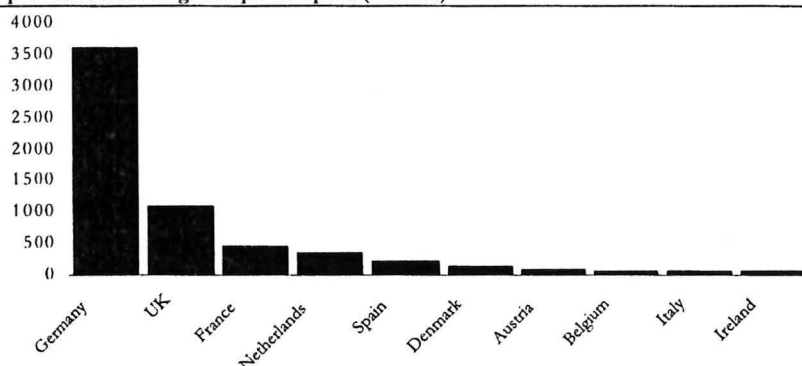
Alors que dans le même temps aux USA, on avait une explosion du générique et que la durée de vie moyenne du médicament sur le marché a été multipliée par deux, l'inflation du prix du médicament est devenue le problème majeur du système américain, expliquant ainsi la crainte que nous avons, de voir un marché du générique redynamisé. Sur la période 1995-2000, le prix moyen au détail d'un médicament a progressé de plus de 60% ! Le prix d'un médicament générique coûtant environ 50 à 90% du prix d'origine. Au bilan, la situation générique aux USA est en stagnation alors que les dépenses de santé continuent d'augmenter à un rythme insoutenable.

B/ la situation européenne

A la différence des USA, la générique continue de gagner des parts de marché et le marché augmente de taille suite à l'expiration de brevets. L'évolution sur le terrain législatif est la principale cause du décollage du générique en Europe : droit de substitution aux pharmaciens, augmentation des marges des détaillants, campagnes de promotions des génériques, stimulation des médecins pour prescrire du générique, développement de système de « prix de référence » etc... Toutes ces mesures ont augmenté la perception positive du générique par le médecin, le pharmacien et bien sûr le patient.

La situation européenne est néanmoins très hétérogène. L'Allemagne est de loin le pays le plus avancé dans ce domaine mais les taux de croissance les plus importants sont observés dans les pays à la traîne comme la France, l'Espagne et l'Italie. La différence de prix entre le princeps et le générique est aussi très variable suivant les pays : Allemagne/ France environ 30%, alors qu'en Angleterre elle est de l'ordre de 80%.

Graphique 23: Marché du générique européen (EUR m)



Source: Bryon, Garnier & Co estimations (2002)

Cette différence en terme de pénétration est aussi le fait de politiques d'économies de santé très différentes suivant les pays. Alors que l'essentiel des pays européens contrôlent le prix du médicament, l'Allemagne, le Danemark et l'Angleterre pratiquent une politique de prix libres. Ces différences expliquent les taux de pénétration de génériques qui sont généralement bas en cas de prix contrôlé du médicament (ex: France avec environ 7-8% de part de marché du générique) et une pénétration élevée là où le prix du médicament est libre (ex: Allemagne, environ 40% de part de marché du générique, et au Danemark ce chiffre s'élève à 60%).

Ci dessous, nous avons synthétisé les systèmes européens de régulation des prix, pays par pays.

Tableau 3: Régulation des prix du médicament dans les pays de l'UE

EU country	Free pricing	Fixed pricing	Cost-effectiveness pricing	Profit controls	Reference pricing	Applies to in-patent drugs	Applies to generic versions	Applies to OTC
Austria		✓				Yes	Yes	Yes
Belgium		✓				Yes	No	No
Denmark	✓		✓			Yes	No	Yes
					✓	No	Yes	No
Finland		✓	✓			Yes	Yes	No
France		✓	✓			Yes	Yes	No
Germany	✓					Yes	No	No
					✓	No	Yes	Yes
Greece		✓				Yes	Yes	Yes
Ireland		✓	✓			Yes	Yes	No
Italy		✓	✓			Yes	No	No
Luxembourg		✓				Yes	Yes	Yes
Netherlands		✓			✓	Yes	Yes	No
Portugal		✓	✓			Yes	Yes	No
			✓			Yes	No	No
Spain		✓				Yes	Yes	Yes
					✓	No	Yes	No
Sweden		✓	✓			Yes	Yes	Yes
					✓	No	Yes	No
United Kingdom			✓	✓		Yes	No	No
		✓				No	Yes	No

Source: Mrzgek (Croat. Med. J., 2002;43:453-461)

4.2/ Stratégies développées par les laboratoires pour se défendre des génériques

Pour contrer l'entrée de génériques, les sociétés pharmaceutiques ont développé un multitude de stratégies plus ou moins légales. En effet, comme nous allons le voir plus loin, certaines techniques pratiquées par les laboratoires sont parfois poursuivies par la Federal Trade Commission pour compétition illégale, et c'est sur ce terrain juridique que le générique représente une nouvelle menace pour les laboratoires pharmaceutiques.

Parmi les différentes stratégies développées nous avons identifiés celles-ci :

1/ management du cycle de vie du produit et ajout de valeur ajoutée à travers le développement de nouvelles formes galéniques ou de nouvelles indications (ex: *Glucophage XR®*, *Augmentin ES®*, *Adderall XR®*...).

2/ utilisation d'une forme chimique ou d'un intermédiaire supérieur en terme d'efficacité ou d'effets indésirables, c'est le cas de l'utilisation des métabolites (ex: *Aerius®*), d'un isomère (ex: *Nexium®*) ou encore de la forme polymorphe.

3/ développement de combinaisons de produits, afin d'obtenir des synergies ou un mode d'administration plus aisé (ex: *Advair®*).

4/ maximiser les exclusivités marketing offertes par le législateur (ex: médicament avec statut orphelin, exclusivité pédiatrique) et les extensions de brevets.

5/ lister le maximum de brevets le plus tard possible à l'Orange Book de la FDA pour bénéficier de périodes de 30 mois cumulatives (ex: *Deroxat®*).

6/ faire basculer un médicament sous prescription en OTC (ex: *Ibuprofen*, *Zantac®*).

7/ défense de ses brevets via de très longues procédures judiciaires (procès consolidés)

8/ développer des accords avec les laboratoires de génériques pour empêcher le lancement d'un générique

9/ déposer une pétition auprès de la FDA, demandant par exemple des études additionnelles pour prouver la bioéquivalence du médicament générique. Depuis 1990, la FDA a traité 70 pétitions et seulement 20% d'entre elles ont abouti et le générique a rarement été arrêté.

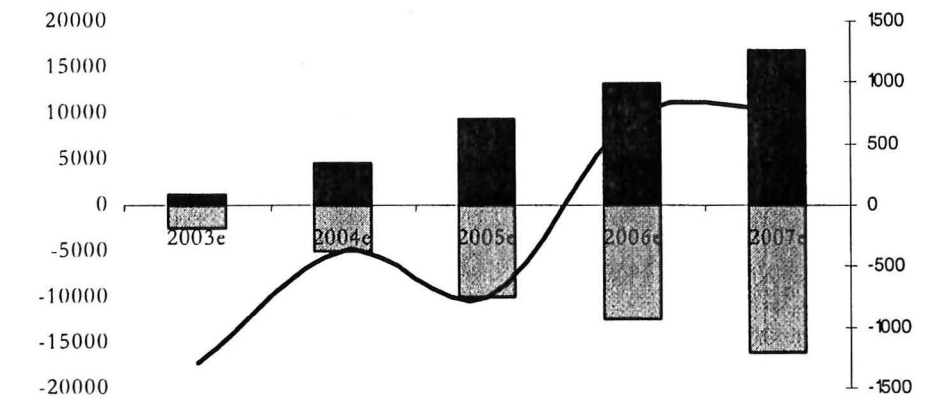
4.3/ Un impact générique croissant pour les laboratoires

Au cours des deux dernières années (2000-2002), les sociétés américaines ont été particulièrement atteintes par les génériques avec près de 9.5Mds \$ de ventes détruites par l'entrée de génériques. Les grosses sociétés pharmaceutiques européennes ont été impactées à hauteur de 3.3Mds \$. Les principaux domaines thérapeutiques touchés sont : l'hypertension (2.8Mds \$), la dépression (2.0Mds \$) et les antibiotiques (1.6Mds \$).

Aux US, là où l'impact générique est le plus important, nous avons estimé que les laboratoires devraient enregistrer un manque à gagner en terme de chiffre d'affaires de près de 50Mds \$ sur la période 2002-2007, alors que le marché mondial de la pharmacie est autour de 260Mds \$. La perte potentielle est ainsi colossale, et la destruction de valeur enregistrée sur la période 2000-2002 n'est finalement qu'un début. Dans cette estimation de 50Mds, 10 Mds proviennent de produits dont le brevet principal sur la molécule (20 ans de protection) expire sur la période 2002-2007 et 40Mds proviennent de produits dont les génériques essaient de rentrer sur le marché avant la date d'expiration des brevets secondaires. Ces derniers brevets sont clés car ils permettent de prolonger la durée de vie des médicaments sur le marché après expiration du brevet sur la molécule. Cependant, ces brevets sont devenus la cible des laboratoires de génériques qui essaient de contourner ces brevets ou essaient de les invalider par voie judiciaire. Un laboratoire de génériques qui veut faire rentrer son générique avant expiration des brevets secondaires de la molécule d'origine, doit déposer une Abbreviated New Drug Application (ANDA) avec un paragraphe IV certification auprès de la FDA. Si le laboratoire de princeps porte une action en justice (sous 45 jours) il y a automatiquement une période de 30 mois qui se met en action et qui empêche toute homologation par la FDA du médicament générique sauf décision juridique avant. Le laboratoire de générique a tout intérêt à être le premier à déposer une ANDA car s'il est homologué il bénéficie d'une période d'exclusivité marketing de 180 jours. La période de 30 mois de protection et les 180 jours d'exclusivité proviennent de la l'Act Hatch-Waxmann de 1984.

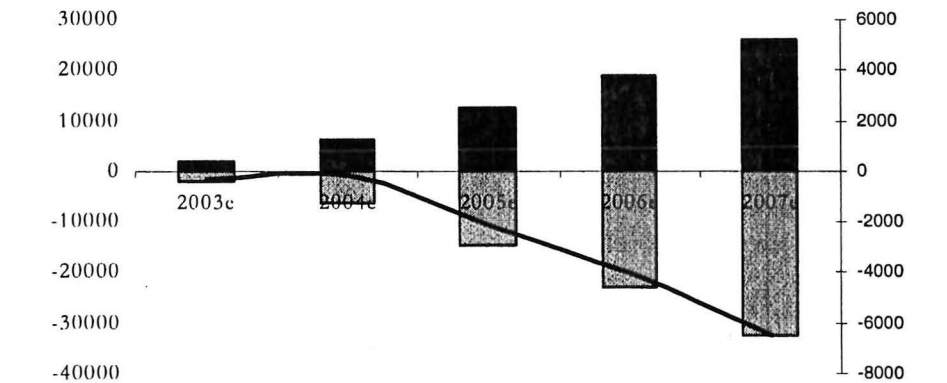
Dans le but de calculer l'impact globale du générique sur l'industrie pharmaceutique, nous avons calculé aussi le potentiel de l'ensemble des pipelines en phase III sur la période 2002-2007. La somme de ces pipelines s'élève à 43Mds \$, soit un montant nettement inférieur à la perte de ventes engendrée par les génériques. Selon nous, les laboratoires pharmaceutiques devraient ainsi plus détruire que créer de la valeur au cours des 5 prochaines années. Il faut bien sûr remettre en perspective cette estimation avec le potentiel du portefeuille de produits actuel. Ce qui est en revanche pratiquement certain, c'est que le ralentissement de la croissance du marché pharmaceutique sera bien présent sur le long-moyen terme et que la situation sera extrêmement variable d'un laboratoire à un autre. Cet impact générique est d'autant plus fort que, outre l'assèchement des pipelines, c'est aussi le résultat d'une a un impact considérable pour la croissance et la marge de la société, donc une baisse mécanique des cours boursiers et entraîne parfois des licenciements.

Graphique 24: Pharmas européennes : nouvelles ventes, pertes de ventes (génériques) et cumul des deux



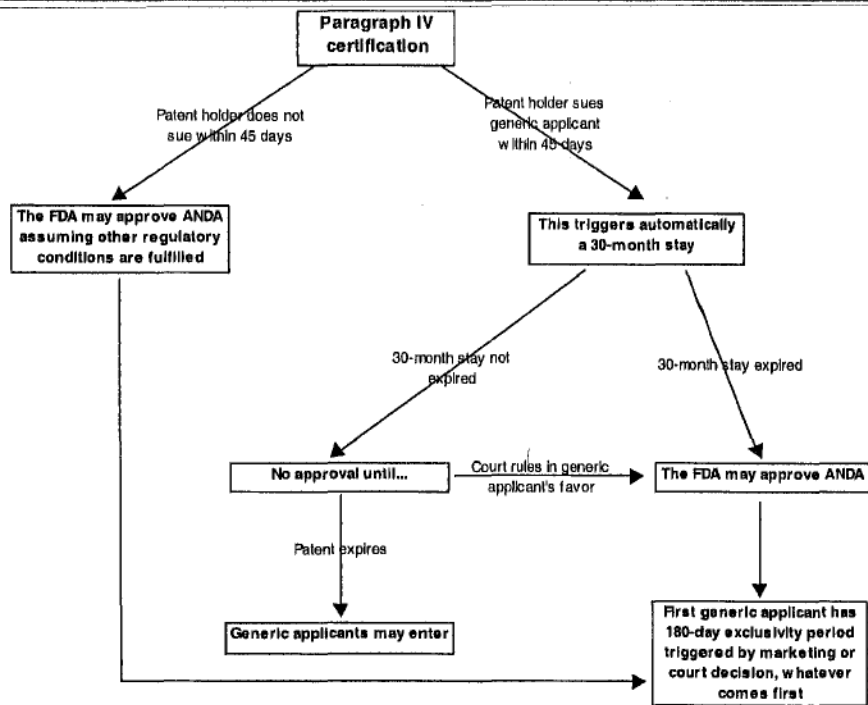
Source: Bryan, Garnier & Company, 2002

Graphique 25: Pharmas américaines : nouvelles ventes, pertes de ventes (génériques) et cumul des deux



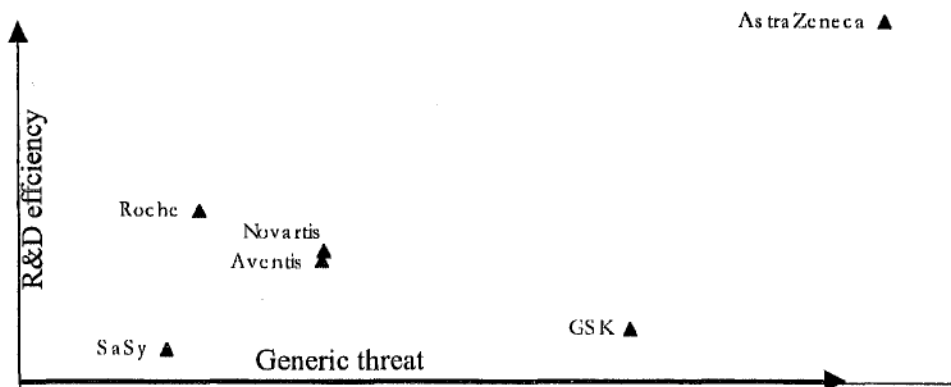
Source: Bryan, Garnier & Company, 2002

Graphique 26: Procédure du dépôt d'un Paragraph IV certification



Source: Bryon, Garnier & Company, 2002

Graphique 27: Positionnement des sociétés européennes



Source: Bryon, Garnier & Company, 2002

5. Conclusion

- Les perspectives de croissance sont autour de 7% en Europe d'ici à 2005 contre plus de 10% aux USA. Même si les USA sont incontestablement les leaders sur le secteur ce qui risque encore de s'accroître avec les délocalisations des sites de production de R&D outre-atlantique, l'industrie européenne essaye de rattraper son retard. La maîtrise de la globalisation du marketing, de la R&D, la signature de nombreux accords de partenariats avec les sociétés de biotech et pharmaceutiques permettent à ces sociétés de mieux gérer le risque et donc de se faire une place dans une industrie en pleine mutation. Ceci se traduit directement par une montée en puissance de la part de leurs ventes effectuées aux US. Comme le dit très bien le PDG de Novartis, Daniel Vasella, ils veulent l'excellence en R&D et en marketing. Le secret de la réussite sur le marché pharmaceutique se résume tout simplement à cette équation.
- En revanche si l'Europe veut rester une des régions dynamiques pour la pharmacie mondiale il va falloir rattraper le retard en matière de R&D sur son propre sol et continuer ainsi l'effort d'incitation à l'innovation, sinon il ne restera plus que le nom d'européen pour les sociétés pharmaceutiques européennes. Mais peut-on recréer un cercle vertueux en Europe profit – investissement – profit ? *De facto*, l'érosion probable des profits aux USA redynamisera le marché pharmaceutique européen si les conditions du redémarrage ont été créées.
- La prochaine grande étape de la révolution du secteur sera la création du produit sur-mesure, l'hyper-spécialisation des laboratoires pharmaceutiques, la fragmentation concurrentielle soit toute une nouvelle donne.
- L'impact des génériques est croissant et représente la principale menace des laboratoires pharmaceutiques. L'assèchement des pipelines ne permet plus de compenser la perte entraînée par l'entrée de génériques.

III. Un exemple appliqué au laboratoire GlaxoSmithKline

1. Executive Summary

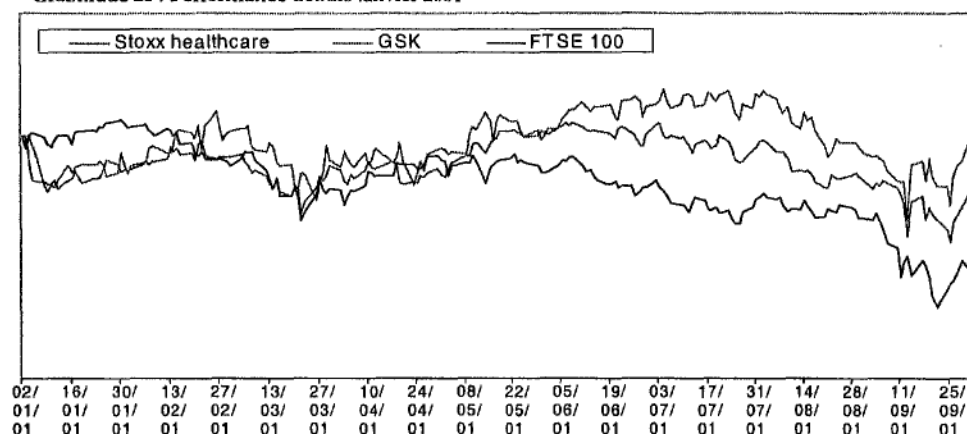
- GSK a publié d'excellents résultats durant le premier semestre, plus spécialement au niveau de la croissance « top-line » (chiffre d'affaires). GSK a réussi à utiliser un levier marketing très puissant pour les produits des anciens Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham. Cette croissance devrait perdurer au second semestre grâce au dynamisme des franchises respiratoires et des derniers lancements: *Advair®*, *Seretide®*, *Avandia®* et *Trizivir®*.
- Cependant, ces très bons résultats préliminaires ne reflètent pas la réalité. Plusieurs franchises clés du groupe devraient décliner rapidement au cours des prochaines années. Les deux antidépresseurs *Deroxat®* et *Wellbutrin®* seront sous la pression des génériques à moyen terme. La franchise sur la migraine est déjà en stagnation et le principal antibiotique de GSK, l'*Augmentin®* est aussi sous l'emprise possible de génériques aux US. Les antiviraux ne devraient enregistrer qu'une faible croissance malgré la position de leadership de GSK sur le marché du traitement du HIV.
- La seule source d'optimisme se trouve dans les franchises respiratoires et antidiabétiques. Les lancements respectifs de l'*Advair®* et de l'*Avandia®* ont été des grands succès. *Advair®* a capturé 12% des parts de marché des nouvelles prescriptions, trois mois seulement après son entrée sur le marché US. *Avandia®* continue de progresser à un rythme soutenu et devrait devenir un des principaux produits du portefeuille de GSK à horizon 2004. En revanche ces deux produits ont été lancés en 1998 et 2001, soit seulement deux blockbusters en trois ans, ce qui est particulièrement faible pour un laboratoire de cette taille. Le problème est que ces deux produits ne pourront compenser le déclin des produits matures.
- Etant donné le niveau de dépense engagée cette année dans la R&D de £ 2.6Mds on devrait avoir un puissant pipeline, ce qui malheureusement est loin d'être le cas. Le pipeline en phase avancé est désespérément vide, dû à une inefficacité criante de la productivité de la R&D. Le manque de blockbusters nous éclaire sur les difficultés que GSK va rencontrer. Plusieurs projets en pipeline ont échoué. Nous pensons que GSK a atteint un seuil limite en terme de taille, qui ne peut plus fournir une croissance interne soutenable. Ces structures sont beaucoup trop centralisées pour une fonction R&D efficiente. De plus, nous estimons que les meilleurs scientifiques se retrouvent maintenant dans les sociétés de biotech.
- La croissance externe pourrait être une solution pour GSK. Lors de la fusion le management avait annoncé, qu'acquérir des produits, développer des partenariats étaient la principale priorité du groupe. Malheureusement dix mois après la fusion, le peu de deals signés ne sont pas particulièrement encourageants surtout que les opportunités se font rares et de plus en plus difficiles. Dans l'ensemble de l'industrie il y-a très peu de blockbusters potentiels actuellement en phase III de développement, or GSK a raté les seules opportunités qui se sont présentées récemment, notamment le *CDP870* de Celltech ou encore l'*ET-743* de Zeltia. L'acquisition d'une branche pharmaceutique (Bayer par exemple) peut être envisageable, mais nous ne voyons pas d'avantages à long terme dans ce type de stratégie, car plus les sociétés sont grosses et plus c'est difficile de croître.
- Au global, nous estimons que les sources de croissance vont être extrêmement difficiles à trouver. En tant que leader du secteur il paraît logique que GSK présente une prime. Cependant nous préférons investir pour de la croissance prolongée et non pour un déclin inexorable. La valorisation de GSK n'est pas particulièrement attractive sur la base de ratios court-terme (GSK est 20% plus cher en EV/ventes 2001) et de notre objectif long-terme DCF/EVA®. En effet, sur la base de notre objectif de GBp 1,490, GSK présente un potentiel de 20% à la baisse de son cours de bourse par rapport aux niveaux actuels.

2. Valorisation de GlaxoSmithKline

2.1/ Evolution du cours de l'action

Du 02 janvier 2001 au mois d'octobre 2001, le cours de GlaxoSmithKline (GSK) a enregistré une performance supérieure à l'indice de référence pour les valeurs du secteur pharmaceutique, l'index « Stoxx Healthcare » de 7% et de l'indice FTSE 100 par 23% depuis le début de l'année, indice de référence de la bourse de Londres. La société a publié d'excellents résultats au premier et deuxième trimestre, grâce au succès de plusieurs produits issus des portefeuilles des anciens GlaxoWellcome et SmithKline Beecham. En effet le cours a été vu comme particulièrement « sûr » par beaucoup d'investisseurs grâce à la visibilité de la croissance de GSK sur les deux prochaines années, la diversification de son portefeuille et sa position en tant que leader européen et numéro deux mondial de la pharmacie, juste derrière l'américain Pfizer.

Graphique 28 : Performance depuis janvier 2001



Source : Reuters

2.2/Valorisation de GSK par rapport aux autres sociétés

En terme de croissance annualisée sur 2000-04^e par rapport aux comparables européens on voit que GSK est juste au-dessous de la moyenne sectorielle. Mais en réalité, les véritables incertitudes devraient survenir après 2003 avec une chute brutale des ventes, que la société sera incapable de surmonter. Si on se penche au niveau opérationnel, en dépit du fait que GSK est la fusion la plus récente du secteur, on estime que tout levier sera extrêmement limité en raison de marges déjà très élevées par rapport à la moyenne sectorielle.

Tableau 4 : Comparaison avec les autres sociétés

Société	Reuters	Cours action	CAGR Ventes 00-04*	CAGR EBITDA 00-04*	CAGR BPA 00-04*	ROCE 2001*	ROCE 2002*
GlaxoSmithKline	GSK.L	19.45	7.4%	9.4%	11.8%	31.9%	32.2%
AstraZeneca	AZN.L	31.15	5.2%	5.0%	8.2%	27.3%	25.7%
Aventis	AVEP.PA	85.70	9.5%	12.5%	23.1%	4.3%	6.0%
Sanofi-Synthelabo	SASY.PA	73.65	10.1%	15.5%	18.3%	20.4%	20.9%
Novartis	NOVZg.VX	61.90	6.9%	6.3%	7.2%	13.0%	13.4%
Roche	GS ROCZg.VX	118.50 128.50	6.8%	9.5%	7.9%	7.8%	7.6%
Bearer							
Moyenne des Pharmas Majors			7.7%	9.7%	12.7%	17.4%	17.6%

Source : Bryan, Garner & Co estimations (2001)

L'EV/ventes 01° (Enterprise value/ventes) montre une prime de 20% par rapport aux autres sociétés pharmaceutiques US et grosses sociétés européennes. En terme d'EV/EBITDA, GSK expose une prime de 10% sur le secteur européen pour 2001 et 2002.

Tableau 5 : Comparaison avec les autres sociétés

Société	Reuters	Cours	EV/Ventes	EV/Ventes	EV/EBITDA	EV/EBITDA	P/E	P/E
		action	2001*	2002*	2001*	2002*	2001*	2002*
GlaxoSmithKline	GSK.L	19.45	6.4	5.7	18.9	16.8	26.1	23.5
AstraZeneca	AZN.L	31.15	4.4	4.2	13.9	13.5	17.4	17.1
Aventis	AVEP.PA	85.70	4.5	3.8	17.7	15.3	40.5	32.3
Sanofi-Synthelabo	SASY.PA	73.65	7.8	6.6	22.8	19.3	42.7	36.4
Novartis	NOVZg.VX	61.90	4.4	4.1	16.2	14.5	23.7	21.7
Roche	GS	ROCZg.VX	118.50	3.7	3.4	14.1	12.1	20.1
	Bearer	128.50						18.7
Moyenne des Pharmas Majors			5.2	4.6	17.2	15.2	28.3	24.9

Source : Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

GSK, se retrouve dans une situation où son profil de croissance est supérieur à la moyenne sectorielle jusqu'en 2003, mais passée cette date on prévoit un véritable décrochage et on peut difficilement anticiper une amélioration des marges au regard des niveaux déjà atteints.

Tableau 6: Comparaison avec les sociétés

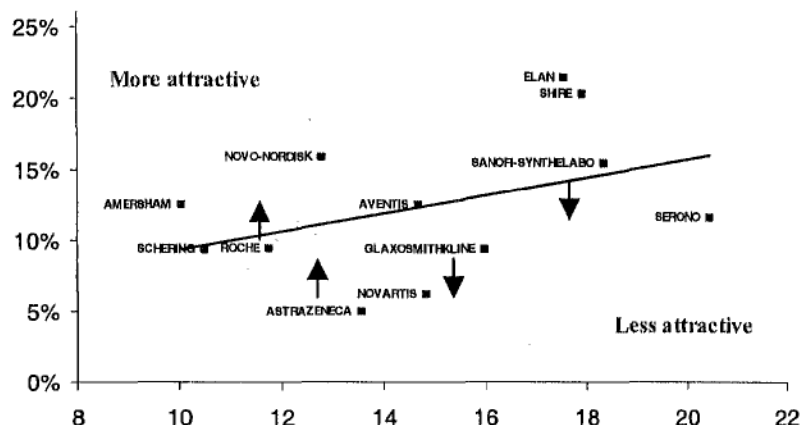
Société	Reuters	Cours	CAGR	CAGR	EV/Ventes	EV/Ventes	P/E	P/E
		action	Ventes	EPS	2001*	2002*	2001*	2002*
			00-03*	00-03*				
GlaxoSmithKline	GSK.L	19.45	7.4%	11.8%	6.4	5.7	26.1	23.5
Abbott	ABT.N	52.05	12.9%	12.7%	5.0	4.5	27.6	23.1
AHP	AHP.N	59.95	10.9%	14.2%	5.5	5.1	27.5	23.9
BMS	BMS.N	57.14	6.9%	12.2%	5.3	5.1	24.8	22.1
Eli Lilly	LLY.N	78.18	6.4%	7.0%	7.5	7.1	27.8	26.4
Johnson & Johnson	JNJ.N	53.86	10.0%	13.3%	5.0	4.6	28.6	24.7
Merck & Co	MRK.N	66.65	14.1%	9.6%	3.3	3.0	21.2	19.4
Pharmacia	PNU.N	40.90	9.2%	17.7%	2.8	2.6	23.4	20.3
Pfizer	PFE.N	41.00	10.0%	23.0%	7.8	7.0	31.3	25.7
Schering-Plough	SGP.N	36.94	-0.5%	-2.7%	5.2	4.7	22.5	19.3
Moyenne des Pharmas Majors			8.9%	11.9%	5.3	4.9	26.1	22.8

Source : Bloomberg, Reuters, Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

Les perspectives de croissance de GSK ne justifient donc pas selon nous une telle prime en EV/EBITDA 2002° par rapport aux autres sociétés du secteur. Le graphique 29 nous permet de mieux mettre en perspective la position de GSK, où il est aisé de voir que GSK n'est pas particulièrement bien placée par rapport aux autres sociétés du milieu pharmaceutique européen. Le profil en bottom-line (résultat net) est plus favorable comme on peut le voir sur le graphique 30. Néanmoins, lorsque l'on regarde ces graphiques en dynamique (cf. les flèches), on anticipe un ralentissement de cette tendance pour GSK et Sanofi-Synthelabo après 2003, alors que Roche et AstraZeneca devraient accélérer leurs ventes ainsi que leurs résultats opérationnels. Aventis devrait aussi afficher un taux de

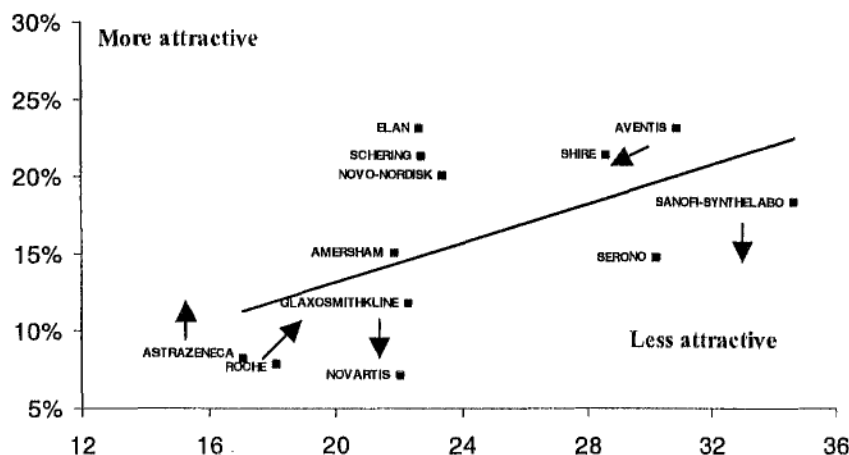
croissance soutenue grâce à la concentration de son portefeuille et la suppression de ses « vieux » produits, entraînant une amélioration sensible de la marge brute. Dans le même temps, Aventis va considérablement réduire sa dette, favorisant ainsi un puissant effet de levier en « bottom-line ».

Graphique 29: EBITDA CAGR 00-04^o vs EV/EBITDA 02^o



Source: Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

Graphique 30: EPS CAGR 00-04^o vs P/E 02^o



Source: Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

Nous devrions rapidement connaître une tendance à la décélération de la croissance pour l'ensemble du secteur. En effet la dynamique des prescriptions ralentit progressivement, les pressions sur les prix des médicaments augmentent rapidement en raison d'un durcissement des politiques de remboursement, et la crainte des génériques qui est en train de s'étendre sur l'ensemble des sociétés, contribuent à cette décélération. Dans ce contexte il est préférable de se concentrer sur des sociétés qui ont une structure de coûts plus flexible en raison de leur taille, comme Aventis et Roche. Concernant GSK, c'est exactement l'inverse, la capacité du management à ajuster les coûts sans impacter négativement les marges est particulièrement limitée.

Un autre élément doit être considéré c'est le possible « derating » du secteur qui pourrait être observé à moyen/long terme. Les plus exposés sont probablement les groupes gigantesques comme Pfizer et GSK, pour lesquels nous avons déjà observé un collapsus rapide de la productivité de leur R&D et donc une détérioration progressive de la valeur ajoutée. Ces groupes risquent de devenir à terme, de simples réseaux marketing comme des détaillants, la valeur se concentrerait ainsi sur les unités de recherche des mid-caps et des sociétés de biotechnologies. Cette évolution aurait plusieurs implications significatives pour la valorisation de ces valeurs. Si on compare les ratios de valorisation court-terme des différents détaillants en Europe, qui sont eux déjà uniquement des réseaux marketing,

on constate que le « derating » qui pourrait avoir lieu pour des sociétés pharmaceutiques atteindrait plus de 100%! L'appréciation générale du secteur, ainsi que son approche en serait alors totalement modifiée. Seules les sociétés qui auront conservé une puissante structure de R&D créeront réellement de la valeur et leurs valorisations seront alors totalement différentes des autres sociétés.

Tableau 7: Valorisation des détaillants spécialisés

	P/E 01	P/E 02	EV/EBITDA 01	EV/EBITDA 02	EV/Sales 01
Boots	12,9	12,0	7,0	6,2	1,4
Dixons	15,6	13,9	9,1	7,9	1,8
Douglas Holding	12,9	11,7	5,6	5,2	0,6
Kingfisher	14,2	13,2	10,8	10,0	0,8
Rexel	10,7	9,4	7,6	7,1	0,7
Pinault Printemps Redoute	14,2	12,6	10,5	9,2	1,3
Average	13,4	12,1	8,4	7,6	1,1
European pharma majors	27,5	24,2	16,8	14,9	5,1

Source : Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

2.3/Valorisation DFCF/EVA®

Afin de valoriser GSK avec des méthodes classiques DFCF et EVA, nous avons basé nos projections de ventes sur les hypothèses suivantes (voir tableau) :

- (1) On anticipe une tendance à la décélération sur plusieurs franchises importantes comme le Système Nerveux Central (SNC) (pression des génériques sur le *Deroxat*® et le *Wellbutrin SR*®), les antibiotiques (pression sur *Augmentin*®) et les anti-viraux (faible croissance sur le HIV à moyen-terme).
- (2) La croissance des produits de la franchise respiratoire et les antidiabétiques devrait être soutenue suite aux lancements récents du *Seretide*® et de l'*Avandia*®. Ces derniers sont déjà un grand succès pour GSK sur leurs marchés respectifs.
- (3) On prévoit une modeste croissance pour la branche « Consumer Healthcare » après l'acquisition de « Block Drug » l'année dernière.
- (4) Nos estimations prennent en compte une croissance « top-line » qui chutera sensiblement à horizon 2003, restant en dessous de la moyenne sectorielle européenne. Le pipeline est en effet trop faible pour fournir des relais de croissance suffisants pour soutenir le top-line. Il sera aussi extrêmement difficile pour GSK d'effectuer des opérations de croissance externe, en raison d'opportunités de marché très limitées.

Les prévisions sur l'évolution des dépenses opérationnelles entre 2001-06 sont basées sur les hypothèses suivantes:

- (1) Une faible amélioration de la marge brute qui devrait passer de 79% à 80%. Ce chiffre est déjà parmi les meilleurs du secteur et toute amélioration supplémentaire semble être vraiment limitée. Il est théoriquement difficile de diminuer encore les frais de production.
- (2) Les dépenses de R&D devraient progresser de 12.7% en 2001 à 13.2% d'ici 2003. Ce chiffre est déjà en dessous de la moyenne sectorielle et renforce nos doutes sur la stratégie de la société et de la R&D sur le long terme.
- (3) Les frais SG&A (marketing et administratif) devraient bénéficier des synergies en cours d'élaboration (suite de la fusion), pour atteindre un montant de 1.8Mds de £ d'ici 2003. On prévoit que ces frais SG&A diminuent pour passer de 36.4% en 2001 à 35.3% en 2003.

Tableau 8: Projections des ventes pour la période 2000-03*

Ventes (GB£ m)	2000	2001e	2002e	2003e
Deroxat®/Paxil®	1550	1752	1839	1839
Augmentin®	1219	1402	1514	1575
Flixotide®/Flovent®	880	1005	1105	1161
Imigrane®/Imlitex®	705	711	704	682
Serevent®	622	699	747	762
Zantac®	575	500	435	370
Combivir®	562	615	511	424
Zofran®	491	627	722	808
Avandia®	462	901	1189	1403
Wellbutrin®	452	610	708	764
Zinnat®/Ceftin®	430	447	453	408
Flixonase®/Flonase®	408	506	567	601
Zovirax®	374	313	270	232
Ventoline®	343	311	264	225
Epivir®	309	299	284	270
Lamictal®	289	344	395	443
Valtrex®/Zelitrex®	242	315	368	405
Kytril®	219	0	0	0
Fortum®	213	200	180	153
Relafen®	210	201	170	145
Serotide®/Advair®	208	677	1117	1452
Becotide®	205	156	129	114
Amoxil®/Clamoxyl®	199	160	136	116
Ziagen®	154	172	190	209
Famvir®	152	0	0	0
Coreg®/Kredex®	148	232	290	328
Zyban®	115	150	172	187
Hycamtin®	95	110	123	136
Naramig®/Amerge®	77	90	100	107
Zeffix®	70	129	187	224
Retrovir®	61	55	48	43
Requip®	58	72	81	87
Agenerase®	52	49	54	61
Lotronex®	36	0	0	0
Trizivir®	7	216	497	646
Autres produits	1233	1364	1427	1612
Vaccins	842	946	1046	1106
Dermatologie	249	0	0	0
Autre	913	895	868	851
Total pharmacie	15429	17231	18893	19949
% croissance	+13.3%	+11.7%	+9.6%	+5.6%
Total consumer healthcare	2650	3232	3345	3462
% croissance	+4.1%	+22.0%	+3.5%	+3.5%
Revenus totaux	18079	20463	22238	23411
% croissance	+11.8%	+13.2%	+8.7%	+5.3%

Source: Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

Le calcul du β dérive de la méthode qualitative développée par Bryan Garnier, donnant une note pour chaque société. Cette analyse est basée sur trois critères clés de l'évaluation d'une société: le risque business, le risque financier et le risque historique.

Le risque business

On estime que le risque attribué au business de GSK est relativement faible au regard de son leadership dans plusieurs domaines thérapeutiques, ainsi que sa distribution géographique à travers le monde entier et son important levier marketing. D'un autre côté, nous sommes pas convaincus de la

stratégie de la société et de sa capacité à soutenir la croissance. D'autre part il est important de noter que GSK doit faire face à plusieurs procès sur différents produits ce qui réduit d'autant la visibilité. Il faut aussi considérer le risque potentiel d'une probable action en justice sur le *Staltor®/Baycol®* (hypolipémiant), qui était co-marketé avec Bayer aux USA avant d'être retiré du marché en août 2001. Une action en justice est aussi possible pour le *Deroxat®* (antidépresseur) aux USA, suite à ces effets de dépendance observés chez plusieurs patients et enfin sur le *Zyban®* (sevrage tabagique) à cause des effets indésirables potentiellement mortels; plusieurs procès sont aussi en cours contre différents laboratoires de génériques sur le *Deroxat®, Augmentin®, Wellbutrin®*.

Le risque financier

On estime le risque financier de GSK comme très faible. La position cash net est largement positive (863m £ sont prévus pour 2001) et devrait continuer d'augmenter en raison de l'important Free Cash Flow (FCF) opérationnel net dégagé chaque année (4.3Mds £ attendus en 2001).

Le risque historique

On estime que GSK a un risque historique considéré comme moyen au-vu du flot continu de fusions dans l'histoire de Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham, ainsi que les nombreux échecs que la société a eu en pipeline.

En utilisant ces critères, nous obtenons un score qualitatif de 27 sur 30 pour GSK. Ceci donne un bêta qualitatif de 0.90, avec un coût du capital de 9% et un coût moyen pondéré des ressources de 7.6%.

Notre première valorisation consiste en une valorisation **EVA®** (Economic Value Added®) sur la période 2000-10 avec une valeur résiduelle calculée par l'EVA® actualisé en 2010^e/ coût du capital incluant une croissance à l'infinie de 3.5%. Considérant un scénario central, notre modèle donne un objectif de cours pour GSK sur 12 mois de GBp 1,510. La sensibilité de la méthode donne une fourchette entre GBp 1,460-GBp 1,570.

Tableau 31: EVA analyse de la sensibilité

EVA Valuation		WACC (2000e)		
		Aggressive 7,0%	Central scenario 7,6%	Conservative 8,2%
No plat / Average Cap. Employed				
Conservative	29,0%	14,9	14,7	14,6
Long term % return				
Central scenario:	30,0%	15,2	15,1	14,9
Long term % return				
Optimistic	31,0%	15,7	15,5	15,4
Long term % return				
Target share price under various WACC and long term return on assets assumptions				
Value of associates (as at 2000):		0,42 per share		
No of shares used for valuation:		6065,00		
Euro exchange rate used:		1,0		

Source: Bryan, Garner & Co estimations (2001)

Notre deuxième valorisation consiste à appliquer une méthode **DCF** classique sur la période 2000-10 avec comme valeur résiduelle le ratio actualisé du NOPLAT 2010^e / coût du capital, incluant une croissance à l'infinie de 3.5%. Le tableau suivant résume notre modèle, qui donne sur 12 mois un objectif de cours de GBp 1,470 comme scénario central. La sensibilité de la méthode donne une fourchette allant de GBp 1,250 à GBp 1,750.

Tableau 32: DFCF, analyse de la sensibilité

DCF Valuation	Discount rate applied (cost of equity)		
	Aggressive 8,1%	Central scenario 9,0%	Conservative 9,9%
Net Op. FCF			
Conservative scenario	16,6	14,3	12,5
Central scenario	17,1	14,7	12,8
Optimistic scenario	17,5	15,1	13,1
<i>Target share price in local currency under various growth and discount rate assumptions</i>			
Value of associates (as at 2000):	0,42 per share		
No of shares used for valuation:	6065,00		
Euro exchange rate used:	1,0		

Source: Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

Un objectif de cours à 12 mois de: GBp 1,490

Lorsque l'on fait la moyenne des méthodes EVA® et DCF, on obtient sur 12 mois un objectif de cours de GBp 1,490 impliquant une décote substantielle pour le cours de GSK de 20% sur les niveaux actuels. La sensibilité de la méthode suggère un prix pour l'action entre GBp 1,250 et GBp 1,750. Au cours actuel de GBp 1,945 le potentiel du titre est donc uniquement à la baisse.

3. De très bons résultats semestriels

GlaxoSmithKline (GSK) est née de la fusion entre Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham à la fin de l'année 2000 après près d'un an de discussions suite à des problèmes monopolistiques. Le nouveau groupe s'est ainsi hissé à la seconde place mondiale du secteur pharmaceutique, juste derrière Pfizer en terme de chiffre d'affaires et de parts de marché.

Les résultats publiés pour le premier semestre sont bons tant au niveau « top-line » que « bottom-line », résultant pour l'essentiel des synergies commerciales dégagées par le nouveau groupe. On s'attend donc pour le deuxième semestre 2001 à une croissance sous-jacente maintenue à un rythme supérieur à la moyenne sectorielle, bien que les chiffres publiés puissent être ternis par un dollar plus faible. Ce dernier élément semble maintenant exclu.

Lorsque nous considérons la croissance organique seule, la qualité de ces résultats sera très difficile à comparer avec 2002 et au-delà. En effet, les principales « synergies commerciales positives » seront réalisées d'ici la fin 2001. Les années futures seront beaucoup moins impactées par les synergies dégagées de la fusion.

3.1/ Un levier commercial particulièrement puissant

Les ventes de la branche pharmacie ont été particulièrement dynamiques pour GSK (8.30Mds de £, soit +11% en monnaies constantes (CER)) durant le premier semestre 2001. La plus belle surprise vient des produits matures comme les antidépresseurs (1.16Mds, +20% à CER), mais aussi de l'*Avandia*® un traitement pour le diabète de type II (371m £, +65% à CER).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces bons chiffres:

1/ le très puissant levier commercial entre les anciennes forces de ventes, notamment aux USA (+17% à CER). Un bon exemple est le lancement avec succès aux USA du *Seretide*® (asthme), où GSK a réussi à rassembler plus de 2,300 visiteurs médicaux qui ont contacté plus de 70,000 médecins en une semaine. C'est considérable, et à titre de comparaison, Sanofi-Synthelabo devrait avoir aux USA en 2002, 2,000 visiteurs médicaux soit moins que la force de GSK pour le *Seretide*® ! La force de vente globale de GSK aux USA s'élève à plus de 9,000 visiteurs médicaux.

2/ un important effort marketing avec des campagnes DTC (direct to consumer) pour l'antidépresseur *Wellbutrin*® aux USA (281m £, +27% à CER) suivant ainsi celles du *Deroxat*® l'année passée.

3/ les nouveaux produits *Seretide*®, *Avandia*® et *Trizivir*® qui captent rapidement des parts de marché. Le retrait du marché du *Rezulin*® (antidiabétique oral) de Warner-Lambert à la fin du premier trimestre 2000 a mécaniquement poussé les ventes de l'*Avandia*®. De plus *Seretide*® et *Trizivir*® qui sont des nouvelles formulations de molécules existantes de GSK, n'ont pas encore entraîné de réelle « cannibalisation » des anciennes franchises, respectivement *Flixotide*®/*Serevent*® et *Combivir*®/*Epivir*®.

Tableau 9: Ventes pour les 6 premiers mois de l'année 2001

	Ventes S1 01 (£ m)	Ventes S1 00 (£ m)	% CER croissance
Portefeuille existant:	9,589	8,361	+9%
- Pharmacie	8,302	7,118	+11%
- Consumer Healthcare	1,287	1,273	-2%
Produits vendus avec la fusion		230	
Acquisition de produits - Block Drug	290		
	9,879	8,621	+10%

Source: GlaxoSmithKline (2001)

La branche « Consumer Healthcare » progresse de 19% en raison de l'acquisition de « Block Drug ». En revanche si on décompte cette acquisition, on aurait enregistré un déclin de 2% de cette branche, dû pour l'essentiel à la forte concurrence rencontrée aux USA pour les produits destinés au sevrage tabagique *Nicoderm®* et *Nicorette®* (147m £, -22% à CER).

Tableau 10: Principales ventes de médicaments par domaine thérapeutique sur le S1 01

Médicament	Classe thérapeutique	Ventes S1 01 (£ m)	% CER croissance
Système nerveux central		1,887	+17%
<i>Paxil®/Deroxat®</i>	Antidépresseur	871	+18%
<i>Imigrane®/Ilimitrex®</i>	Antimigraineux	352	+1%
<i>Wellbutrin®</i>	Antidépresseur	290	+27%
<i>Lamictal®</i>	Antilépileptique	164	+17%
Système respiratoire		1,694	+21%
<i>Flixotide®/Flovent®</i>	Antiasthmatique (corticoïde inhalé)	489	+14%
<i>Serevent®</i>	Antiasthmatique (Bêta agoniste inhalé)	352	+13%
<i>Seretide®/Advair®</i>	Association <i>Flixotide®</i> + <i>Serevent®</i>	292	> 100%
<i>Flixonase®/Flonase®</i>	Rhinite allergique (corticoïde nasal)	257	+16%
<i>Ventoline®</i>	Antiasthmatique (Bêta-2 agoniste)	175	-12%
Antibiotiques		1,295	+2%
<i>Augmentin®</i>	Pénicilline A	694	+15%
<i>Zinnat®/Ceftin®</i>	Céphalosporine de 2 ^{ème} génération	225	-3%
<i>Fortum®</i>	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération	101	-10%
Antiviraux		994	+6%
<i>Combivir®</i>	HIV/ Inhibiteur reverse transcriptase	298	+9%
<i>Zelitrex®/Valtrex®</i>	Herpès (pro-drogue <i>Zovirax®</i>)	158	+42%
<i>Zovirax®</i>	Herpès	151	-23%
<i>Epivir®</i>	HIV Inhibiteur reverse transcriptase	149	-5%
Métabolique et gastro-intestinale		756	+13%
<i>Avandia®</i>	Stimulateur de l'insuline	371	+65%
<i>Zantac®</i>	Anti-H2	253	-13%
Vaccins		452	+7%
Hépatites	Hépatites A&B	218	-10%
<i>Infanrix®</i>	Combinaison de vaccins	122	+41%
Oncologie et anti-émétique		406	+15%
<i>Zofran®</i>	Anti-H3	292	+20%
Cardiovasculaire		275	+21%
<i>Coreg®/Kredex®</i>	Bêta-bloquant	107	+51%
<i>Arthrite Relafen®</i>	Anti-inflammatoire	101	-8%

Sources : GlaxoSmithKline (2001)

3.2/ Les premiers effets limités de la restructuration en cours

Le coût des ventes baisse, passant de 21.4% au premier semestre 2000 à 21.2% au premier semestre 2001. Les premières économies d'échelle, dégagées de la restructuration en cours de la production, compensent en effet la baisse des marges des produits de « Block Drug » et la cession de produits à forte marge (*Kytril®* et *Famvir®*) fin 2000. Cette cession a été rendue obligatoire pour répondre à des contraintes monopolistiques.

La marge opérationnelle s'améliore de 1.3% passant de 28.2% à 29.5%, conduite pour l'essentiel par la baisse des frais R&D (12.2% des ventes contre 13.4% au premier semestre 2000). Cette baisse est particulièrement inquiétante, même si les économies provenant de la fusion seront réinjectées pour « normaliser » la ligne R&D. Les synergies nettes ont été extrêmement limitées au niveau SG&A, l'intégration des coûts de l'acquisition de « Block Drug » a été compensée par les synergies de la fusion.

Tableau 11: Résultats de GSK sur le S1 2001

	S1 01 (£ m)	S1 00 (£ m)	Croissance (CER) %
Cifre d'affaires	9,879	8,621	+10%
Coût des ventes	(2,095)	(1,844)	
Marge brute	7,784	6,777	
SG&A	(3,666)	(3,184)	
R&D	(1,207)	(1,158)	
Trading profit	2,911	2,435	+12%
Autres revenus opérationnels	91	120	
Résultat opérationnel	3,002	2,555	
Part des résultats dans les joint-ventures	35	28	
Bénéfice des cessions (participations)	96	144	
Bénéfice avec intérêt	3,133	2,727	
Intérêts	(43)	(79)	
Bénéfice avant impôts	3,090	2,648	+10%
Imposition	(825)	(722)	
Bénéfice après impôts	2,265	1,926	+11%
Intérêts minoritaires	(45)	(64)	
Dividendes pour actions prioritaires	(21)	(27)	
Bénéfice	2,199	1,835	+13%
Bénéfice ajusté par action	36.2p	30.3p	+13%

Source : GlaxoSmithKline (2001)

3.3/ Le deuxième trimestre pourrait être affecté par un dollar plus faible

GSK devrait continuer à afficher une croissance sous-jacente soutenue (>10%) durant le deuxième semestre 2001. Cependant, les résultats publiés ne devront pas être aussi bons qu'au premier semestre en raison notamment d'un dollar plus faible. Alors que la croissance publiée par le groupe au premier semestre était de 14.6%, on anticipe une hausse de 11.9% au deuxième semestre. On prévoit des ventes dynamiques sur les franchises respiratoire (+25%) et antivirale (+18%), alors que la franchise SNC (Système Nerveux Central) devrait progresser à un rythme moins soutenu (+8%).

Tableau 12: Estimations BG du chiffre d'affaires pour S2 et 2001

	Ventes 2001 (£ m)	% croissance	Ventes S2 01 (£ m)	% croissance
Portefeuille existant:	19,878	+12.9%	10,289	+11.6%
- Pharmacie	17,231	+15.0%	8,929	+13.5%
- Consumer Healthcare	2,647	+0.6%	1,360	+0.1%
Acquisition de produits – Block Drug	585		295	
	20,463	+13.2%	10,584	+11.9%

Source : Bryan, Garnier & Co estimates (2001)

L'objectif défini par le management concernant la marge opérationnelle pour 2001, c'est à dire 29.8% des ventes (+2% comparé à 2000) devrait être atteint. La marge brute devrait rester au même niveau que 2000 (78.9% des ventes). Les principales économies seront enregistrées sur les frais SG&A (35.7% attendus au deuxième trimestre contre 37.1% au premier trimestre). La R&D devrait tendre vers 13.2% des ventes, mais le réinvestissement le plus important devrait avoir lieu en 2002-2003. GSK peut facilement ajuster sa charge R&D pour coller avec ses objectifs de marge, comme il l'a fait au premier semestre en coupant les budgets de manière drastique. L'objectif en « bottom-line » fixé par la société, c'est à dire une hausse du BPA (bénéfice par action) de plus de 13% à CER (ou +18% en publié) devrait lui aussi être atteint assez facilement. On anticipe une progression de +22% en publié, grâce à des charges financières plus faibles et un taux d'imposition de 26.7% contre 27.3% en 2000 et en dépit des lignes « autre résultat opérationnel » et « cessions ».

Tableau 13: Estimations BG du chiffre d'affaires 2001 et du S2

	2001 (£ m)	% croissance	S2 01 (£ m)	% croissance
Chiffre d'affaires	20,463	+13.2%	10,584	+11.9%
Coût des ventes	(4,310)		(2,215)	
Marge brute	16,153	+13.2%	8,369	+11.7%
SG&A	7,441		3,775	
R&D	2,607		1,400	
Trading profit	6,105	+21.5%	3,194	+23.3%
Bénéfice avant impôt	6,376	+19.7%	3,286	+22.6%
Bénéfice	4,514	+22.1%	2,315	+24.3%
Bénéfice ajusté par action	74.4p	+22.1%	38.2p	+24.4%

Source : Bryon, Garnier & Co estimations (2001)

D'une manière générale, cette première année devrait encore être un grand succès pour GSK en terme financier. Cependant, on ne pense pas, comme nous allons le discuter plus loin que le management a réussi à établir des bases solides pour construire l'avenir du groupe sur une croissance durable. Alors qu'une majorité des économies seront réalisées après 2001 ce qui pourrait permettre de maintenir le profil des BPA sur la période 2001-2003, la majorité des leviers sont déjà en place et leur effet incrémental après 2001 sera très limité quelque soit l'effort promotionnel mis en place.

4. Une décélération attendue sur plusieurs grandes franchises

4.1/ La franchise SNC est en danger

L'ensemble des produits sur le SNC et l'antibiothérapie représentent les deux franchises historiques de GSK. L'avenir de ces produits est un peu à l'image de GSK à fin 2001, c'est à dire des franchises qui ont connu une croissance formidable mais qui risque malheureusement de se voir détruite en quelques années.

Deux grandes branches thérapeutiques composent la franchise SNC de GSK: la dépression et la migraine. Les deux antidépresseurs *Deroxat®* et *Wellbutrin®* (non disponible en France) contribuent à hauteur de 62% des revenus de la franchise au premier trimestre et a progressé de 20% par rapport au deuxième trimestre 2000. La composante « migraine » (21% des revenus) n'est pas très brillante avec une croissance de seulement 3% en raison d'une concurrence particulièrement intense sur ce marché. D'ailleurs cette tendance négative du marché de la migraine devrait se poursuivre et même s'accélérer.

Comme on peut le voir sur le tableau 14, on remarque que l'on est extrêmement sceptique sur la capacité de la franchise SNC à être un véritable moteur de croissance. En effet, on anticipe une CAGR limitée de 3.2% sur la période 2001-2004. Cette décélération est déjà apparente mais elle devrait s'intensifier sur les trois prochaines années avec une croissance qui deviendra négative d'ici 2004 pour plusieurs raisons comme nous allons l'expliquer.

Tableau 14: BG estimations pour la franchise SNC

Franchise SNC	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e	CAGR 2001-2004
<i>Deroxat® / Paxil®</i>	1302	1550	1752	1839	1839	1747	1572	1415	
Croissance	22,8%	19,0%	13,0%	5,0%	0,0%	-5,0%	-10,0%	-10,0%	-0,1%
<i>Wellbutrin®</i>	353	452	610	708	764	764	673	437	
Croissance	15,0%	28,0%	35,0%	16,0%	8,0%	0,0%	-12,0%	-35,0%	7,8%
Total dépression	1 655	2 002	2 362	2 547	2 604	2 512	2 245	1 852	
	21,1%	21,0%		7,8%	2,2%	-3,5%	-10,6%	-17,5%	2,1%
<i>Imigrane® / Imilrex®</i>	653	705	711	704	682	648	583	496	
Croissance	-6,4%	8,0%	0,8%	-1,0%	-3,0%	-5,0%	-10,0%	-15,0%	-3,0%
<i>Naramig® / Amerge®</i>	63	77	90	100	107	112	117	122	
Croissance	85,3%	22,2%	17,0%	11,0%	7,0%	5,0%	4,0%	4,0%	7,6%
Total migraine	716	782	801	804	789	761	700	617	
	-2,2%	9,2%	2,4%	0,4%	-1,8%	-3,6%	-7,9%	-11,8%	-1,7%
<i>Lamictal®</i>	223	289	344	395	443	487	521	532	
Croissance	26,0%	29,6%	19,0%	15,0%	12,0%	10,0%	7,0%	2,0%	12,3%
<i>Zyban®</i>	72	115	150	172	187	197	205	213	
Croissance	-25,0%	59,7%	30,0%	15,0%	9,0%	5,0%	4,0%	4,0%	9,6%
<i>Requip®</i>	49	58	72	81	87	91	95	99	
Croissance	75,0%	18,4%	24,0%	13,0%	7,0%	5,0%	4,0%	4,0%	8,3%
1555U88	0	0	0	0	0	0	40	112	
Croissance								180,0%	
SB659746A(EMD68843)	0	0	0	0	0	0	30	111	
Croissance								270,0%	
Autres produits	5	33	100	135	150	160	165	170	
	-93,2%	560,0%	24,0%	13,0%	7,0%	5,0%	4,0%	4,0%	17,0%
TOTAL	2 720	3 279	3 828	4 134	4 260	4 208	4 001	3 706	
	9,9%	20,6%	16,7%	8,0%	3,1%	-1,2%	-4,9%	-7,4%	3,2%

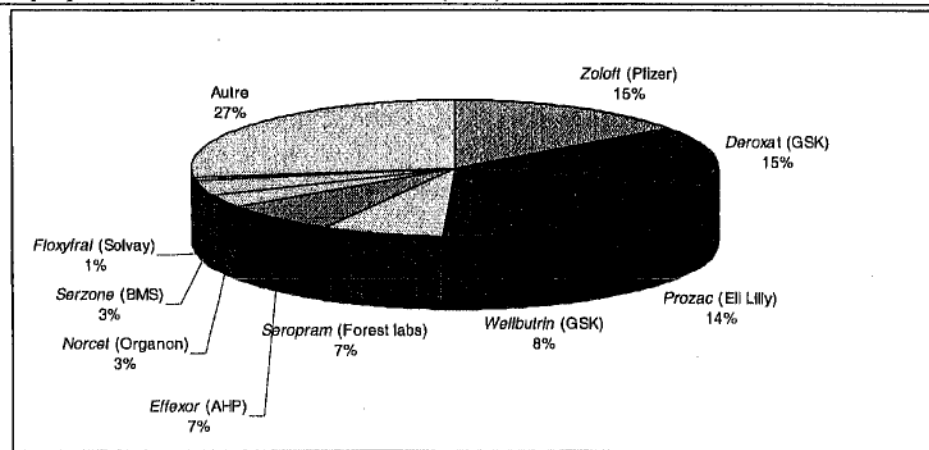
Source : GlaxoSmithKline, Hygon, Garrier & Co estimations (2001)

Le *Deroxat®/Paxil®* (paroxétine) a reçu l'homologation de la FDA (Food and Drug Administration) aux USA à la fin 1992 et a enregistré des ventes de 1.55Mds \$ en 2000. En terme de revenus c'est le deuxième antidépresseur mondial derrière le *Prozac®* (2.57Mds \$ de CA en 2000) d'Eli Lilly. Le *Wellbutrin®* (bupropion) et sa formulation à libération prolongée, *Wellbutrin SR®*, continue de croître rapidement (+28% à 452m \$ en 2000) en raison d'un prix particulièrement attractif (inférieur de 40% par rapport au *Deroxat®*).

La dépression est une pathologie essentiellement rencontrée dans les pays industrialisés. Selon la National Health Association, 19m d'américains sont affectés annuellement par au moins un épisode dépressif. La prévalence de la dépression est deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes, selon l'Agency for Health Care Policy and Research américaine. On peut rajouter 4m de personnes qui souffrent de Troubles Anxieux Généralisés (GAD en anglais), 5m avec des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC), 2.4m avec des Troubles Panique (TP), 5.3m avec des Phobies Sociales (PS) et environ 17m de personnes avec des Troubles liés à un Stress Post Traumatique (TSPT). Lorsque l'on additionne tous ces chiffres on peut raisonnablement compter près de 53m d'américains souffrant de dépression ou de symptômes similaires (même si certains patients associent plusieurs de ces formes et peuvent être comptés plus d'une fois).

Parmi ces adultes américains ayant un syndrome dépressif ou un GAD, 84% ne sont pas diagnostiqués et 16 % seulement ont été diagnostiqués. En effet 93% des personnes non diagnostiquées n'associent malheureusement souvent pas leurs symptômes avec une maladie mentale, cette population étant à l'écart de toute thérapeutique disponible sur le marché.

Graphique 33: Antidépresseurs sur le marché US (PDM)



Source: Bryne, Garnier & Co, inédit (2001)

Dans les faits, il est très difficile d'évaluer la véritable prévalence et par là même le coût réel engendré par la dépression sur les dépenses de santé. Le chiffre de 53Mds \$ dépensé annuellement est couramment cité pour les USA, ce qui en fait un impact financier aussi important que la prise en charge du HIV ou les maladies cardiovasculaires. De plus, l'OMS et l'Harvard School of Public Health estiment que d'ici 2020 la dépression sera la deuxième maladie en terme de nombre de patients à travers le monde. On peut donc résolument penser que la dépression et les symptômes similaires continueront à représenter un vaste marché-thérapeutique. Néanmoins, il est important de noter que seulement 55% des personnes diagnostiquées pensent que leur traitement va soulager leurs symptômes !

Du point de vue d'un praticien, il est important de différencier la dépression des autres pathologies associées (GAD, TOC, TP, PS, TSPT). En effet, tous les antidépresseurs ne sont pas indiqués pour traiter chaque pathologie. Une grande part de la « valeur » reliée à un antidépresseur est basée sur son positionnement en terme d'indications potentielles.

Regardons un peu plus en détails ces différentes indications:

1/ La dépression clinique comprend les troubles dépressifs majeurs, la dépression panique et la dysthymie. Une dépression majeure implique une humeur dépressive et dysphorique persistante qui interfère habituellement avec le fonctionnement quotidien. Il doit être inclus au moins quatre des huit symptômes suivants: troubles de l'appétit, troubles du sommeil, agitation ou retard psychomoteur, perte d'intérêt pour les activités habituelles, augmentation de la fatigue, un sentiment de mal-être, un ralentissement de la pensée ou des troubles de la concentration ainsi que des tentations suicidaires.

2/ Les troubles anxieux généralisés sont caractérisés par une anxiété excessive et une inquiétude qui persiste au moins 6 mois, que la personne a beaucoup de difficultés à contrôler.

3/ Les troubles obsessionnels compulsifs sont eux caractérisés par des idées, des pensées, des images qui sont récurrentes, répétitives et persistantes dont le caractère intentionnel est reconnu par la personne comme excessif.

4/ Les troubles paniques, sont des crises de panique récurrentes, c'est à dire une période discrète de craintes intenses et de mal-être.

5/ Les troubles sociaux anxieux (ou phobie sociale) sont caractérisés une crainte persistante et visible dans une situation sociale où le patient est exposé à des personnes non-familiales.

6/ Les troubles liés à un stress post-traumatique requièrent une exposition à un événement traumatique qui a entraîné la mort ou la crainte de la mort, une sérieuse atteinte ou crainte de l'intégrité physique de la personne ou d'autres, et une réponse qui met en jeu des craintes intenses, d'appel à l'aide ou d'horreur.

A ces pathologies on peut associer la boulimie et les syndromes pré-menstruels, qui sont traités par différents types d'antidépresseurs.

Tableau 15: Indications actuelles pour chaque antidépresseur

	Dépression	TOC	Troubles panique	TSPT	Phobie sociale	Anxiété généralisée	Boulimie
Deroxat®/Paxil®	X	X	X		X	X	
Prozac®	X	X					X
Zoloft®	X	X	X	X	X		
Celexa®/Seropram®	X						
Effexor®	X					X	
Floxyfral®	X	X					
Norset®	X						
Wellbutrin®	X						
Serzone®	X						

Source : Bryan, Garnier & Co, sociétés (2001)

La classe d'antidépresseurs la plus prescrite est les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) capturant près de la moitié (50.8%) du total des prescriptions aux USA. Leur succès repose sur un meilleur rapport bénéfices/risques comparé aux vieux Tricycliques et Inhibiteurs des Monoamines A et B (IMAO). En effet, on observe aucun effet indésirable de type anticholinergique (bouche sèche, troubles gastro-intestinaux, troubles de la vue) et de toxicité cardiaque (cause majeure de décès lors d'un suicide avec des antidépresseurs) comme on peut le retrouver avec des Tricycliques. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine (IRNS) ont émergé il y a quelques années après les ISRS, avec une action duale sur la noradrénaline et la sérotonine, les deux principaux neuromédiateurs invoqués dans la dépression. Cette classe ne représente pas une réelle avancée thérapeutique par rapport aux ISRS, ils sont peut être tout juste supérieurs en terme d'efficacité. Ils comptent pour 14.5% des prescriptions totales aux USA. Une autre classe a aussi

récemment été introduite. Elle comporte un seul représentant (*Wellbutrin®*), qui est Inhibiteur de la Recapture de la Noradrénaline et de la Dopamine (IRND). Une fois encore cette classe ne représente pas une révolution thérapeutique par comparaison avec les ISRS. Un produit optimal pour traiter la dépression doit présenter peu d'effets indésirables, être efficace et surtout pouvoir être arrêté à tout moment, ce qui n'est pas le cas pour la majorité des traitements présents sur le marché. Le marché est en effet dominé par les ISRS et il continuera à en être ainsi dans les années futures car ils présentent le meilleur rapport efficacité/effets indésirables, alors que les IRNS et IRND n'apportent pas de réelle valeur ajoutée par rapport aux ISRS.

Tableau 16: Score attribué pour chaque antidépresseur marketé

	Coefficient de pondération	Prozac®	Zoloft®	Deroxat®	Seropram®	Floxyfral®	Effexor®	Norset®	Wellbutrin®	Serzone®	Nouveaux entrants
Avantages intrinsèque											
Sécurité/interactions	x2	14	14	14	16	14	14	14	16	12	16
Prix	x3	6	15	13,5	21	1,5	22,5	9	27	12	18
Intérêt thérapeutique	x3	21	24	24	21	18	18	18	18	18	27
Mode d'administration	x2	20	14	14	14	2	14	14	14	2	14
Total	100	0,61	0,67	0,66	0,72	0,36	0,69	0,55	0,75	0,44	0,75
Opportunités de marché											
Volume du marché											
(Indications)	x3	18	21	21	6	7,5	12	4,5	6	4,5	9
Croissance du marché	x1	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Levier marketing	x2	16	20	18	12	4	14	6	10	8	14
Risque générique	x2	0	8	14	20	0	20	4	6	6	20
Risque nouveaux entrants	x2	8	13	14	4	4	4	4	4	4	20
Total	100	0,48	0,68	0,73	0,48	0,22	0,56	0,25	0,32	0,29	0,69

Source : Bryan, Garnier & Co, estimations (2001)

Dans le but de comparer les positions relatives et les perspectives stratégiques pour chaque produit, on a élaboré une matrice adaptée du modèle Mc Kinsey. On a couplé deux aspects essentiels pour évaluer un médicament: premièrement on a considéré la vision d'un praticien qui évalue les avantages intrinsèques d'un médicament (prix, intérêt thérapeutique, mode d'administration, sécurité/interactions) avant de le prescrire; ensuite on a évalué les opportunités de marché (volume, nombre d'indications, croissance, levier marketing, risque d'arrivée de générique, nouveaux entrants).

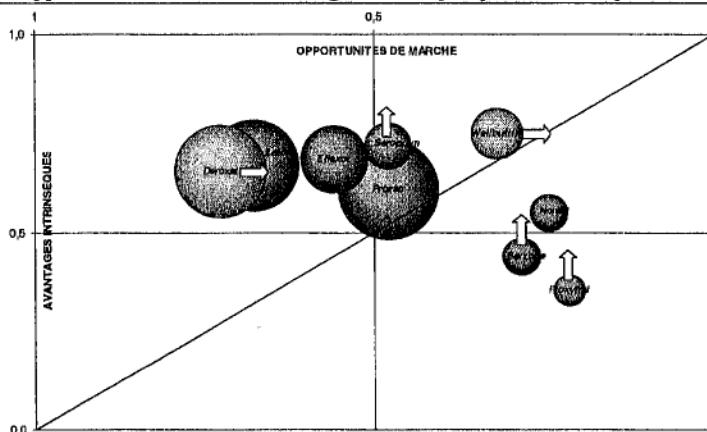
Trois grands groupes de produits ont émergé de la matrice:

1/ Le *Deroxat®/Paxil®* (GSK) et le *Zoloft®* (Pfizer) sont les mieux positionnés, possédant la gamme la plus large d'indications et le levier marketing le plus puissant. Ils sont ainsi protégés des autres concurrents et des génériques mais la principale incertitude sur le moyen terme reste la position brevetaire du *Deroxat®*. On discutera de ce risque « générique » de GSK.

2/ Le *Prozac®* d'Eli Lilly est toujours l'antidépresseur numéro un mais l'arrivée récente des génériques (août 2001) et l'augmentation de la concurrence de l'*Effexor®* d'American Home Product (AHP) et surtout du *Seropram®* de Forest Laboratories (lancé mi-1998) devrait accélérer son déclin (en dépit de la forme galénique en administration une fois par semaine développée par Eli Lilly, qui est particulièrement attractive). Mi-2002, l'isomère du *Seropram®* (escitalopram) devrait arriver sur le marché. L'efficacité supérieure de ce produit par rapport au *Seropram®* devrait stimuler les ventes de ce dernier. De plus, le *Seropram®* est marketé avec un discount de 15% sur le *Deroxat®*, alors que l'efficacité du produit est légèrement supérieure.

3/ Jusqu'à présent le **Wellbutrin SR®**, une formulation une fois par jour du **Wellbutrin®** a connu une très forte croissance en raison d'un prix attractif. En effet, le brevet de la molécule du **Wellbutrin®** (bupropion) est expiré depuis plusieurs années et GSK devrait faire face à l'entrée de génériques de la forme SR dans un futur proche (2002-2003). Le **Floxyfral®** (Solvay) et le **Serzone®** (non-disponible en France) de Bristol-Myers Squibb (BMS) vont améliorer leur positionnement grâce à la sortie d'une forme galénique une fois par jour, le **Norset®** (**Organon**) va être en revanche confronté à la concurrence des génériques. La position du **Wellbutrin®** va donc être extrêmement difficile à tenir pour GSK et devrait glisser vers des positions peu attractives sur la matrice.

Graphique 34: Opportunités de marché et avantages intrinsèques pour les antidépresseurs



SOURCE: Bryon, Garnier & Co (2001)

Parmi les nouveaux traitements qui sont en développement, deux grands types de produits peuvent être identifiés en pipeline:

1/ Les produits avec un mécanisme sérotoninergique, comme des nouveaux ISRS et IRNS. Ces thérapeutiques ne devraient pas modifier en profondeur les positions actuelles sur le marché. Ils présenteront certainement une meilleure tolérance et une efficacité supérieure mais ils ne représenteront pas une véritable alternative.

2/ Les antagonistes des tachykinines ou neuropeptides. Ces produits semblent être la meilleure alternative des ISRS, impliquant les différents récepteurs respectifs des tachykinines (NK1= Substance P, NK2= Neurokinine A ou Substance K, NK3= Neuromédine). Ces récepteurs NK sont retrouvés dans de multiples endroits du corps humain, notamment dans le cerveau et dans les poumons. Par exemple, la Substance P est reliée aux sentiments émotionnels et pourrait être impliquée dans les mécanismes de la dépression. Le potentiel de cette classe de produits est lié à leur profil d'effets indésirables particulièrement intéressant. On ne note pas de dysfonctions sexuelles et de perte de libido qui sont généralement induites par les ISRS. Ceci est donc un avantage thérapeutique considérable par rapport aux ISRS. Cependant, cette classe ne devrait pas arriver sur le marché avant 2005.

Le marché de la dépression devrait progresser à un rythme supérieur à 9% sur la période 2001-2002. Après 2002 on prévoit un ralentissement sensible suite à la concurrence intense des génériques et de la saturation du marché en terme de prescriptions. Néanmoins, on prévoit 67.1m de patients à horizon 2006 aux USA et un marché mondial de près de 19Mds \$ (CAGR 00-06° 5.9%).

Tableau 17: Products in development for depression

Produits	Phase clinique	Estimation du lancement	Société	Commentaires
ISRS				
<i>Escitalopram</i>	PIII	2002	Forest Labs/Lundbeck	Enantiomère du <i>Seropram</i> ® (efficacité supérieure) Antidépresseur d'action sérotoninergique dual; DA/5HT agoniste et antagoniste
<i>EMD 68843</i>	PII	2005	Merck KGaA/GSK	
<i>NAD299</i>	PII	2005	AstraZeneca	Antagoniste des récepteurs 5HT1A
IRNS				
<i>Duloxetine</i>	PIII	2002	Eli Lilly	
<i>Serzone ER</i> ®	PIII	2003	BMS	Formulation une fois par jour du <i>Serzone</i> ®
<i>YM992</i>	PII	2005	Yamanouchi	Antagoniste SNRI+ 5HT2A
<i>Floxyfral</i> ®	PIII	2002	Solvay	Formulation une fois par jour du <i>Floxyfral</i> ®
Action sérotoninergique				
<i>Sunepitron</i>	PIII	2004	Pfizer	Agoniste des autorécepteurs 5HT1A et antagoniste des récepteurs alpha2
<i>Flesinoxan</i>	PIII	2004	Solvay	Agoniste des récepteurs à la fois post et pré-synaptique 5HT
<i>Org 13011</i>	PII	2005	Akzo Nobel/Organon	Agoniste partiel des récepteurs 5HT1A
<i>Org 12962</i>	PII	2005	Akzo Nobel/Organon	Antagoniste des récepteurs 5HT2C
<i>SB243213</i>	PI	2007	GlaxoSmithKline	Antagoniste des récepteurs 5HT2C
Substance P antagonistes				
<i>MK 869</i>	PII	2005	Merck&Co	Antagoniste de la Substance P. Absence de dysfonctions sexuelles
<i>SR 142801</i>	PIIb	2005	SanofiSynthelabo	Antagoniste des récepteurs NK-3 Antagoniste des récepteurs NK-1(bloque les effets de la Substance P avec des effets indirects sur l'activité d'autres neurotransmetteurs)
<i>NKP 608</i>	PII	2006	Novartis	
<i>GW597599</i>	PI	2007	GlaxoSmithKline	Antagoniste des récepteurs NK-1
<i>R673</i>	PI	2007	Roche	Antagoniste des récepteurs NK-1
Autres stratégies				
<i>D-02</i>	PIII	2004	Cyberonics	Stimulation du nerf vague
<i>GW650250</i>	PII	2006	GlaxoSmithKline	Inhibiteur mixte de la recapture de monoamines
<i>CRF</i>	PI	2006/2007	Neurocrine/Janssen	Antagoniste des récepteurs au CRF

Source : Deyan, Garnier & Co, sociétés (2001)

Tableau 18: projections BG pour le marché de la dépression

	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
Nombre de patients US (m)	53,0	55,1	57,3	59,6	62,0	64,5	67,1
Total Rx(m) aux US en janvier	12,7	13,9	15,2	16,4	17,6	18,8	19,8
Croissance	12%	9%	10%	8%	7%	7%	5%
Pénétration	24%	25%	27%	28%	28%	29%	30%
Croissance		5%	6%	4%	3%	3%	1%
Prix moyen / an (USD)	620	620	620	620	620	620	620
Marché US	7,9	8,6	9,4	10,2	10,9	11,7	12,3
Croissance		9,1%	9,7%	7,9%	7,3%	6,8%	5,3%
Estimation marché mondial (USD Mds)	13,4	14,7	16,1	17,0	17,7	18,3	18,7
Croissance	10%	9%	9%	5%	4%	4%	4%

Source : Bryan, Garnier & Co, inédits (2001)

Lorsqu'on regarde attentivement la situation de la franchise SNC de GSK concernant la propriété intellectuelle, on peut identifier plusieurs risques à moyen-terme pour le *Deroxat*® et le *Wellbutrin SR*®. En effet, le cas du *Deroxat*® est particulièrement complexe. En Europe (où les grands laboratoires pharmaceutiques ne peuvent bénéficier du niveau de protection existant aux USA avec l'act Hatch-Waxman), les génériques du *Deroxat*® ont déjà été autorisés sur plusieurs marchés à travers le processus de reconnaissance mutuelle. Les principales actions en justice menées par GSK, seront entreprises durant le second trimestre 2001. Aux USA, on peut distinguer trois grands types de plaintes:

1/ la plainte concernant l'atteinte potentielle des brevets de la paroxétine basique hémihydrate hydrochloré (valide jusqu'en 2006) et de la paroxétine anhydre (valide jusqu'en 2015) de GSK. Plusieurs actions en justice ont été lancées par GSK contre différentes sociétés (Apotex en juillet 1998, Geneva Pharmaceuticals en 1999, Zenith Goldline et Pentech en 2000, Alphapharm en janvier 2001) qui ont déposé des dossiers d'enregistrement (ANDA) pour les formes anhydres et sur la molécule elle-même. Les premiers procès devraient débiter au premier trimestre 2002 contre Apotex et concerneront la possible atteinte des brevets de la forme hémihydratée (les 30 mois de « lock-up » imposés par la FDA à Apotex étant terminés fin 2000). La société vient récemment d'obtenir une lettre d'intention positive par la FDA, ce qui veut dire que l'homologation du produit ne dépend plus maintenant que de l'issue du procès. L'atteinte du brevet de la forme basique hémihydratée est clamée par GSK qui estime que les deux formes peuvent naturellement coexister. La défense devra prouver que leur forme anhydre est pure afin de contrebalancer la plainte. Parmi les sociétés précédemment citées ci-dessus, on estime qu'au moins une d'entre elle arrivera à prouver ça. Geneva Pharmaceuticals (une filiale de Novartis) pourrait être la première société à lancer un générique juste après les 30 mois de lock-up qui se terminent en décembre 2001. Un procès pourrait débiter en 2003.

2/ de plus, si ces sociétés veulent lancer n'importe quel générique, la défense devra prouver que le brevet de GSK sur la forme anhydre est invalide. GSK, peut par exemple être accusée d'avoir intentionnellement essayé d'empêcher l'entrée des génériques en déposant des brevets récents sur la forme anhydre de la molécule qui est commercialisée seulement sous la forme hémihydrate. La Federal Trade Commission (FTC) a notamment été contactée pour rechercher tout comportement anticoncurrentiel. Cet argument est particulièrement défendable par Apotex qui va avoir à faire face à trois procès successifs.

3/ la dernière plainte concerne la forme mésylate de la molécule, qui a été développée par la société Synthon. En effet, Synthon a déposé une NDA (New Drug Application) sous l'application 505 (b2), ce qui fait que ce produit ne sera pas littéralement considéré comme une forme générique du *Deroxat*®. GSK a lancé une action en justice en octobre 2000 pour atteinte sur ses brevets sur la paroxétine hémihydrate et sur la paroxétine mésylate. En Europe, les autorités Danoises ont déjà accordé une homologation à Synthon pour marketer le produit et son extension sur d'autres pays européens est en cours. Comme pour les formes anhydres, GSK va tenter des actions en justice très prochainement.

Quels que soient les résultats de ces actions, on ne pense pas que la paroxétine mésylate représente une menace majeure pour GSK au regard de ses différences sur son profil pharmacocinétique.

De plus, on estime que les génériques du *Deroxat*® ne devraient probablement pas rentrer sur le marché avant mi-2003. Cependant, on considère que le risque est relativement élevé et nos prévisions financières sont basées sur une entrée de génériques début 2004. On anticipe un pic de ventes pour le *Deroxat*® de 1.84Mds £ en 2002-2003, pour ensuite baisser progressivement et atteindre 1.42Mds £ en 2006. Les ventes du *Deroxat*® devraient continuer de croître à court-moyen terme après son homologation par la FDA pour traiter les anxiétés généralisées au premier semestre 2001, et le lancement au Japon suite à son homologation fin 2000 (ventes de 18m £ au premier semestre 2001). L'homologation du *Deroxat*® pour le traitement des troubles post-traumatiques est attendue d'ici la fin de l'année et devrait être accompagnée d'un effort marketing soutenu vers les médecins généralistes et les spécialistes. A cela, on peut rajouter deux nouvelles formes galéniques du produit, actuellement en développement en phase III et qui devraient être soumises en 2002: des comprimés dispersibles pour traiter la dépression et une forme retard (*Deroxat LP*®) pour le traitement des troubles dysphoriques prémenstruels. Nous estimons, que ces formes galéniques ne seront pas suffisantes pour compenser l'augmentation de la concurrence sur un marché qui est globalement sur une tendance à la décélération. Une action en justice vient récemment d'être lancée aux USA sur la classe des ISRS de GSK (*Deroxat*®) concernant de possibles effets indésirables à type de dépendance engendrés par le produit. On ne pense pas que ce soit un problème majeur pour GSK, même si certains prescripteurs pourront à l'avenir modifier leurs habitudes de prescriptions basculant du *Deroxat*® vers d'autres médicaments et des dédommagements pourraient être demandés à GSK. La notice européenne du produit a déjà été changée avec la mention « effets de dépendance possibles induits par le *Deroxat*® ».

La situation de la propriété intellectuelle du *Wellbutrin*® est nettement moins complexe. Les brevets sur la molécule de base ont déjà expiré et quelques génériques sont déjà sur le marché. GSK a développé une forme galénique une fois par jour, le *Wellbutrin SR*® entraînant ainsi une très forte hausse du nombre de prescriptions sur le produit. Plusieurs brevets protègent cette formulation mais ils sont challengés par les sociétés de génériques. GSK poursuit Andrx, Impax et Eon Labs, alors qu'un accord a été signé avec Watson Laboratories. Les premiers 30 mois de « lock-up » (Andrx) seront expirés en mars 2002 ce qui pourrait signifier la date d'entrée des premiers génériques de la forme galénique à libération prolongée SR. On estime que ce scénario très probable, dépendra de l'issue du procès qui aura lieu dans le même temps. Une fois encore on a retenu un scénario pour une entrée des génériques d'ici mi-2004, correspondant à la perte du premier brevet sur le système de délivrance utilisé par GSK. Nous anticipons pour le *Wellbutrin*® un pic de ventes de 764m £ en 2003-2004 et ensuite une baisse continue pour atteindre 437m £ d'ici 2006.

Tableau 19: projections BG par antidépresseur

Marché mondial (USD Mds)	1998	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
<i>Prozac®</i>	2,81	2,61	2,57	2,27	2,01	1,65	1,48	1,35	1,25
<i>Croissance</i>		-7%	-2%	-12%	-12%	-17,9%	-10,3%	-8,8%	-7,4%
Génériques du <i>Prozac®</i>	0	0	0	0,3	0,7	0,9	0,95	1	1,05
<i>Croissance</i>					133%	29%	6%	5%	5%
<i>Zoloft®</i>	1,84	2,00	2,14	2,25	2,35	2,45	2,50	2,05	1,95
<i>Croissance</i>		8,8%	7,2%	5,1%	4,4%	4,3%	2,0%	-18,0%	-4,9%
<i>Paxil®/Deroxat®</i>	1,52	1,86	2,22	2,5	2,62	2,62	2,5	2,24	2,02
<i>Croissance</i>		23%	19%	13%	5%	0%	-5%	-10%	-10%
<i>Seropram®/Celexa®</i>	0,05	0,35	0,56	0,85	1,2	1,4	1,55	1,55	1,5
<i>Croissance</i>		600%	60%	52%	41%	17%	11%	0%	-3%
<i>Floxyfral®</i>	0,16	0,2	0,24	20,28	0,3	0,31	0,31	0,29	0,27
<i>Croissance</i>		23%	19%	17%	7%	3%	0%	-6%	-7%
<i>Effexor®</i>	0,53	0,78	1,16	1,57	1,88	2,16	2,42	2,66	2,85
<i>Croissance</i>		48%	48%	35%	20%	15%	12%	10%	7%
<i>Norset®</i>	n/a	0,23	0,36	0,47	0,4	0,37	0,34	0,31	0,28
<i>Croissance</i>			58%	30%	-15%	-8%	-8%	-9%	-10%
<i>Wellbutrin® + SR</i>	0,46	0,52	0,67	0,90	1,05	1,13	1,13	1,00	0,65
<i>Croissance</i>		15%	28%	35%	16%	8%	0%	-12%	-35%
<i>Serzone®</i>	0,257	0,332	0,36	0,39	0,42	0,35	0,33	0,31	0,29
<i>Croissance</i>		29,2%	8,4%	8,3%	7,7%	-16,7%	-5,7%	-6,1%	-6,5%
<i>Autres (+génériques)</i>	3,3	3,3	3,15	2,9	3	3,3	3,5	3,9	4,2
<i>Croissance</i>		0,0%	-4,5%	-7,9%	3,4%	10,0%	6,1%	11,4%	7,7%
<i>Nouveaux traitements</i>	0	0	0	0	0,15	0,4	0,7	1,6	2,4
Total	10,92	12,18	13,42	14,68	16,08	17,04	17,71	18,26	18,7
<i>Croissance</i>		12%	10%	9%	10%	6%	4%	3%	2%

Source : Bryan, Garnier & Co estimations, suite (2001)

4.2/ De grosses incertitudes concernant l'*Augmentin®*

La franchise antibactérienne de GSK est essentiellement centrée autour de l'*Augmentin®* (+8.5% à 1.22Mds £ en 2000), *Zinnat®* (+2.4% à 430m £ en 2000), *Fortum®* (-8.2% à 213m £ en 2000) et du « vieux » *Clamoxil®* (+1% à 199m £ en 2000).

Les maladies infectieuses ont fortement été réduites durant ces dernières décennies. Les antibiotiques et la prophylaxie sont les principaux responsables de cette amélioration, mais beaucoup de pathologies sont encore présentes et les phénomènes de résistance progressent de partout dans le monde, et représentent certainement l'un des plus grand défis du monde médical dans les prochaines années. En effet chaque antibiotique possède son propre spectre d'action et il est extrêmement difficile de faire des comparaisons entre eux, les nouveaux antibiotiques étant généralement efficaces pour traiter les souches résistantes aux anciens antibiotiques. Le marché global des antibiotiques devrait atteindre environ 20.3 Mds \$ en 2001, mais avec une croissance très limitée. L'année passée ce marché était en baisse de 1%. Ce marché est très fragmenté et il existe beaucoup d'intervenants, les plus importants étant GlaxoSmithKline (3.04 Mds \$ en 2000, avec 15% de part de marché), Bayer (1.76 Mds \$, 9% de part de marché), Pfizer et Abbott (1.37 Mds \$, avec 7% de part de marché chacun).

Tableau 20: Estimation BG pour la franchise antibactérienne

Franchise antibactérienne	1998	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e	CAGR 2001-2004
<i>Augmentin®</i>	964	1123	1219	1402	1514	1575	1575	1496	1346	
Croissance		16,5%	8,5%	15,0%	8,0%	4,0%	0,0%	-5,0%	-10,0%	3,9%
<i>Zinnat® / Ceftin®</i>	411	420	430	447	453	408	359	305	244	
Croissance		2,2%	2,4%	3,9%	1,5%	-10,0%	-12,0%	-15,0%	-20,0%	-7,0%
<i>Fortum®</i>	237	232	213	200	180	153	130	111	94	
Croissance		-2,1%	-8,2%	-6,0%	-10,0%	-15,0%	-15,0%	-15,0%	-15,0%	-13,4%
<i>Clamoxil®</i>	204	197	199	160	136	116	104	94	84	
Croissance		-3,4%	1,0%	-19,5%	-15,0%	-15,0%	-10,0%	-10,0%	-10,0%	-13,4%
<i>Factive®</i>	0	0	0	0	0	30	75	143	242	
Croissance							150,0%	90,0%	70,0%	
<i>Tafenoquine®</i>	0	0	0	0	0	15	30	51	71	
Croissance							100,0%	70,0%	40,0%	
Autres produits	491	411	411	398	378	359	341	358	394	
Croissance		-16,3%	0,0%	24,0%	13,0%	7,0%	5,0%	4,0%	4,0%	-5,0%
TOTAL	2 307	2 383	2 472	2 607	2 662	2 656	2 614	2 557	2 477	
Croissance		3,3%	3,7%	5,5%	2,1%	-0,2%	-1,6%	-2,2%	-3,2%	0,1%

Source: Bryon Garnier & co estimations (2001)

L'*Augmentin®*, est une pénicilline A (amoxicilline) combinée à de l'acide clavulanique (1:4). Ce dernier est l'élément clé car il inhibe des enzymes (bêta-lactamases) susceptibles de détruire l'amoxicilline et par conséquent d'inhiber son effet. Néanmoins plusieurs souches ont développé des résistances à l'*Augmentin®*: parmi elles, le *S.pneumoniae* (agent responsable de la majorité des pneumonies) et *H.influenzae* (responsable d'otites, notamment chez les enfants). Dans le but de réduire ces résistances et pour prolonger le cycle de vie de l'*Augmentin®*, GSK a mis au point deux nouvelles formes galéniques: 1/ l'*Augmentin SR®* qui est une forme à libération prolongée avec des comprimés possédant des concentrations supérieures en amoxicilline (16:1) entraînant un taux élevé d'éradication de *S.pneumoniae* (95%). Le dépôt du dossier aux autorités de régulation a été effectué en Europe et aux USA en décembre 2000. L'homologation est attendue d'ici la fin de l'année 2001 2/ L'*Augmentin ES®* qui est une suspension très concentrée en amoxicilline (14:1). Le principal intérêt de cette forme galénique est l'élargissement du spectre d'action par rapport à l'*Augmentin®* classique. En effet on observe 94% d'éradication du *H.influenzae* et 99% d'éradication du *S.pneumoniae* (incluant les *Streptococcus Pneumoniae* résistants à la Pénicilline). La FDA a homologué le produit en juin et le lancement a été effectué début octobre. L'indication exacte mentionne « traitement des otites moyennes aiguës de l'enfant (de moins de 2 ans) n'ayant pas reçu un traitement antibiotique durant le mois précédent ». Concernant les résistances, le *S.pneumoniae* résistant à la pénicilline, présente une CMI (concentration minimale inhibitrice) $\geq 2.0\mu\text{g/ml}$ et ceux qui sont intermédiaires une CMI $< 2.0\mu\text{g/ml}$. L'*Augmentin ES®* peut uniquement être utilisé pour traiter des *S.pneumoniae* de résistance intermédiaire à la pénicilline.

Tableau 21: Antibiotiques en développement

Antibiotique	Phase clinique	Lancement	Société	Commentaires
Ketolides				
		Approuvé en EU, 2003		
<i>Ketek®</i>		US	Aventis	Infections respiratoires. Homologation conditionnelle aux US
Quinolones				
		NDA déposée (lettre négative de la FDA pour homologation)		
<i>Factive®</i>	PIII		GSK	Large spectre, infections respiratoires et urinaires
<i>Cadrofloxin</i>	PII	2006	Sankyo	Large spectre, infections respiratoires et urinaires
<i>BMS-284756</i>	PII	2006	BMS	Infections respiratoires, urinaires et des tissus mous
<i>Tequin®</i>	PII	Déjà sur le marché	BMS	Otites
Penem, Carbapenem				
<i>Invanz®</i>	PIII	2002	Merck & Co	Spectre extrêmement large sur les bactéries résistantes Gram + et - Spectre extrêmement large sur les bactéries résistantes Gram + et -
<i>Faropenem</i>	PIII	2003	Bayer	Administration orale
<i>CS834</i>	PII	2005	Sankyo	Spectre extrêmement large sur les bactéries résistantes Gram + et -
<i>E1010</i>	PI	2007	Eisai	Antibiotique à large spectre
Glycopeptides				
<i>Oritavancin</i>	PIII	2003	InterMune	Traitement des infections compliquées de la peau Large spectre: bactéries résistantes Gram +
			Biosearch	
<i>Ramoplanin</i>	PIII	2004	Italia	Large spectre: bactéries résistantes Gram + (VRE)
			Cubist	
<i>Cidecin (daptomycin)</i>	PIII	2004	Pharm.	Endocardite, pneumonies, infections urinaires
			Biosearch	
			Italia/	Large spectre: bactéries résistantes Gram + (SAMR & SEMR).
<i>Dalbavancin</i>	PII	2006	Versicor	Antibiotique le plus puissant de cette classe
Glycylcyclines				
<i>GAR-936</i>	PII	2006	Wyeth	Bactéries résistantes aux autres antibiotiques
Macrolides				
<i>Zithromax®</i>	PIII	Déjà sur le marché	Pfizer	Une dose pour traiter les otites moyennes Chlamydia trachomatis and H. Pylori (Induced peptic ulcer)
Céphalosporines				
<i>Spectracef®</i>	PIII	2002	Takeda	Infections pédiatriques respiratoires
			Microcide /	Germes résistants: Gram + SAMR, VRE, <i>S. pneumo.</i> résistants aux
<i>RWJ544281/MC02479</i>	PI	2007	J&J	b-lactam
Oxazolidinones				
<i>AZD2563</i>	PI	2007	AstraZeneca	Gram+ et souches multirésistantes. Nouvelle classe
Analogues des protégrines				
				Prévention des mucosites orales causes par la chimiothérapie et la
<i>IB367</i>	PIII	2003	Intrabiotics	radiothérapie. Prévention des pneumonies nosocomiales

Source: Bryan, Cormier & Co, sociétés (2001)

Ces deux nouvelles formes galéniques vont aider à soutenir le profil de croissance du produit sur le court terme. Cependant, on ne peut pas être très optimiste sur les perspectives à moyen terme de cette franchise, au regard d'une possible entrée de génériques sur le marché US (ils sont déjà présents dans plusieurs pays en Europe). Comme pour le *Zinnat*®, les brevets de l'*Augmentin*® ne sont pas inscrits sur l'« Orange Book » de la FDA. Les antibiotiques homologués avant 1997 n'avaient pas besoin de fournir des informations sur leur brevet à la FDA. La principale conséquence de cette loi, c'est que les génériques des antibiotiques n'ont pas besoin de déposer des « paragraph IV certification » et donc prouver qu'ils violent les brevets d'origine, facilitant ainsi leur pénétration sur le marché. De plus, la période de 30-mois de « lock-up » n'existe pas, favorisant encore l'émergence des génériques. Le principal brevet de l'*Augmentin*® va expirer en 2002 (prenant en compte les 6 mois d'extension pédiatrique). Les autres brevets couvrant certaines formes de l'acide clavulanique, portent jusqu'en 2018 pour les plus longs, mais on pense qu'il sera facile de contrebalancer ça par les laboratoires de génériques. En mai dernier, Geneva Pharmaceuticals, une filiale de Novartis a initié une action en justice sur plusieurs de ces brevets, demandant un délistage. La situation complexe des brevets de l'*Augmentin*® entraîne donc de grosses incertitudes sur l'avenir du médicament. On retiendra un scénario optimiste pour GSK avec un lancement des génériques aux USA pas avant 2004. L'*Augmentin*® est bien positionné sur le marché de l'otite moyenne, qui est une des principales indications mais plusieurs produits sont en pipeline comme le *Tequin*® de BMS ou encore le *Zithromax*® (en une administration) de Pfizer qui pourraient être de sérieux concurrents dans un futur proche. Cependant, on estime que l'*Augmentin*® restera le traitement de première ligne sur les deux prochaines années. On prévoit une orientation positive des ventes durant cette période avec un pic de ventes de 1.58Mds \$ d'ici 2003, pour afficher ensuite un déclin progressif.

Le *Zinnat*® est une céphalosporine de deuxième génération particulièrement active sur les infections respiratoires, de la peau et sur les infections urinaires. Il est déjà sous la pression des génériques pour la forme injectable (IV) mais pas encore pour la formulation orale. Les craintes sur cette forme sont très importantes parce que le brevet sur la forme amorphe expire en 2003. GSK a lancé une fois encore une action en justice contre Ranbaxy Pharmaceuticals pour violation de son brevet sur la cefuroxime axétil aux USA. Une injonction préliminaire a été en faveur de GSK. Ranbaxy a fait appel de cette décision mais à l'heure actuelle n'a pas le droit de commercialiser son cefuroxime. GSK a lancé le même type d'action contre Apotex, mais ce cas est encore à un stade précoce. Nous anticipons un déclin progressif de ce produit dès 2003.

Le spectre particulièrement étroit du *Fortum*®, céphalosporine de troisième génération, utilisée pour traiter le *Pseudomonas aeruginosa* est clairement un désavantage. Le produit a atteint un plateau et devrait continuer à décroître en raison de la concurrence. Le *Clamoxil*® est certainement l'antibiotique le plus connu des praticiens. En effet, c'est le principal représentant du groupe des pénicillines depuis près de 20 ans, mais les génériques et le développement de résistances vont continuer à affecter ce produit dans le futur.

4.3/ Le HIV ne sera plus un moteur de croissance

Les traitements contre le HIV, ont été les principaux vecteurs de croissance de la franchise antivirale sur les trois dernières années, notamment avec les trois produits contenant la Lamivudine: *Epivir*®, *Combivir*® et *Trizivir*®. *Epivir*® étant le premier des trois à être approuvé par la FDA en 1995. *Combivir*® combine deux analogues nucléosidiques (l'*Epivir*® et le *Retrovir*® de GSK) en un seul comprimé qui permet ainsi d'augmenter l'observance du schéma thérapeutique. *Trizivir*® combine l'*Epivir*®, le *Retrovir*® et le *Ziagen*® de GSK. Le *Trizivir*® a été homologué par la FDA en novembre 2000 et par l'UE en janvier dernier. C'est actuellement la tri-thérapie la plus simple d'utilisation et cela pourrait devenir une pierre angulaire de la thérapeutique anti-HIV car les patients devaient jusqu'à présent avaler un nombre considérable de comprimés par jour. Lorsqu'on fait la somme de ces trois produits, GSK est le leader sur le segment des INRT (Inhibiteurs Nucléosidiques de la Reverse Transcriptase).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, il y avait 36.1m de personnes infectées par le virus HIV en 2000. Ces chiffres incluent les séropositifs (patients HIV mais pas au stade SIDA) et les cas de SIDA. Sur les cinq dernières années, 5.3m de nouveaux cas ont été enregistrés. La croissance de l'épidémie est surtout le fait des pays sous-développés où l'Afrique seule représente 70% du nombre de cas totaux. La tendance attendue pour les prochaines années devrait être marquée par un infléchissement de ces chiffres grâce aux programmes de prévention mis en place dans la vaste majorité des pays du globe. Néanmoins, nous anticipons 43.4m de personnes infectées d'ici 2006. Les USA et l'Europe de l'ouest ont des taux de croissance du nombre de malades nettement plus bas que les autres régions du monde, mais avec plus de 95% des ventes d'antirétroviraux au niveau mondial, ces deux zones géographiques sont essentielles pour les laboratoires. Les récentes décisions de justice concernant la production de versions génériques par les pays sous-développés ainsi que la pression qui a été mise sur les grosses multinationales pharmaceutiques pour distribuer des produits discountés aux pays les plus pauvres ne devraient absolument pas impacter le profil de croissance du marché.

Tableau 22: Estimations BG pour la franchise antivirale

Franchise antivirale	1998	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e	CAGR 2001-2004
<i>Combivir®</i>	267	454	562	615	511	424	360	306	276	
<i>Croissance</i>		70,0%	23,8%	9,5%	-17,0%	-17,0%	-15,0%	-15,0%	-10,0%	-16,3%
<i>Epivir®</i>	359	325	309	299	284	270	256	244	231	
<i>Croissance</i>		-9,5%	-4,9%	-3,2%	-5,0%	-5,0%	-5,0%	-5,0%	-5,0%	-5,0%
<i>Ziagen®</i>	0	86	154	172	190	209	219	226	232	
<i>Croissance</i>			79,1%	12,0%	10,0%	10,0%	5,0%	3,0%	3,0%	8,3%
<i>Retrovir®</i>	150	86	61	55	48	43	37	33	29	
<i>Croissance</i>		-42,7%	-29,1%	-10,0%	-12,0%	-12,0%	-12,0%	-12,0%	-12,0%	-12,0%
<i>Agenerase®</i>	0	31	52	49	54	61	67	72	78	
<i>Croissance</i>			67,7%	-5,0%	10,0%	12,0%	10,0%	8,0%	8,0%	10,7%
<i>Trizivir®</i>	0	0	7	216	497	646	743	795	834	
<i>Croissance</i>				2985,7%	130,0%	30,0%	15,0%	7,0%	5,0%	50,9%
<i>GW 433908</i>	0	0	0	0	0	20	70	154	231	
<i>Croissance</i>							250,0%	120,0%	50,0%	
HIV	776	982	1 145	1 407	1 584	1 672	1 753	1 830	1 912	
<i>Croissance</i>		26,5%	16,6%	22,9%	12,6%	5,5%	4,9%	4,4%	4,5%	7,6%
<i>Zovirax®</i>	403	412	374	313	270	232	197	167	142	
<i>Croissance</i>		2,2%	-9,2%	-16,2%	-14,0%	-14,0%	-15,0%	-15,0%	-15,0%	-14,3%
<i>Valtrex®/Zelltrex®</i>	133	177	242	315	368	405	433	464	487	
<i>Croissance</i>		33,1%	36,7%	30,0%	17,0%	10,0%	7,0%	7,0%	5,0%	11,3%
Herpès		536	589	616	628	638	637	630	631	629
<i>Croissance</i>		9,9%	4,6%	1,9%	1,5%	-0,1%	-1,0%	0,1%	-0,3%	0,1%
<i>Zeffix®</i>	0	15	70	129	187	224	247	259	272	24,2%
<i>Croissance</i>			366,7%	84,0%	45,0%	20,0%	10,0%	5,0%	5,0%	
<i>Autres produits</i>	36	22	68	2	10	10	10	11	12	
<i>Croissance</i>		-38,9%	209,1%	24,0%	13,0%	7,0%	5,0%	4,0%	4,0%	73,3%
TOTAL	1 348	1 608	1 899	2 166	2 418	2 543	2 640	2 730	2 825	
<i>Croissance</i>		19,3%	18,1%	14,1%	11,7%	5,1%	3,8%	3,4%	3,5%	6,8%

Source : GlaxoSmithKline, Bryan/Cornier & Co estimations (2001)

Il y a actuellement trois grands types de thérapeutique anti-HIV:

- (1) Les inhibiteurs nucléosidiques de la Reverse Transcriptase (INRT), qui empêchent le virus de modifier son génome et empêchent ainsi son intégration dans le génome humain.
- (2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la Reverse Transcriptase (INNRT)

(3) Les inhibiteurs de protéase (IP), qui empêchent la production de protéines par la cellule hôte pour la formation de virus.

En 2000, les INRT représentaient 55% des ventes globales, alors que les INNRT et les IP comptaient respectivement pour 16% et 29%. Au cours des années, le marché des INRT est resté stable alors qu'il y a eu une rotation sectorielle très claire des prescriptions de IP au profit des INNRT.

Tableau 23: Produits en développement sur le HIV

Médicament	Phase clinique	Classe thérapeutique	Lancement	Société	Commentaires
Inhibiteurs de protéases (IP)					
232632	PIII In 2001	Inhibiteur de protéase	2003	BMS	Adm. 1X/j, plus puissant que autres IP, pas de modifications des taux de lipides
GW 433908	PIII	Inhibiteur de protéase	2003	GSK/Vertex	Prodrogue de l'Agenerase® (3 cp 2x/j)
Tipranavir	PIII	Inhibiteur de protéase	2003/04	Boehringer-Ingelheim	Activité sur les souches résistantes aux autres IP
DMP-450	PI/II	Inhibiteur de protéase	2006	ABT/ Triangle	
MK-944A	PII	Inhibiteur de protéase	2006	Merck & Co	
DPC 684	PI	Inhibiteur de protéase	2006	Dupont Pharm.	Activité sur les souches résistantes aux autres IP
Inhibiteurs de l'entrée du virus					
T-20	PIII	Cible: GP41	2003	Roche+Trimeris	Nouvelle classe thérapeutique (peptide)
T-1249	PII	Cible: GP42	2005/06	Roche+Trimeris	Nouvelle classe thérapeutique (peptide)
AMD-3100	PII	Cible: CXCR4	2006	Anormed	Synergie avec T-20 (peptide)
PRO 542	PII	Cible: GP120	2006	Progenics/ Genzyme	Synergie avec T-20 et T-20/Pro 140 (peptide)
Schering C	PI	Cible: CCR5	2007	Schering+Plough	Orale/topique (adm.)
INNRT					
Capravirine	PII/III	INNRT	2004	Pfizer	Observation chez l'animal de cas de vasculites
AG 1776	PII	INNRT	2005/06	Pfizer	
Tenofovir	PIII	INNRT	2002	Gilead Sciences	Moins ou absence de résistances croisées entre INRT et INNRT
DPC 083	PIII	INNRT	2004	Dupont Pharm.	Très longue T1/2 (adm. 1X/jour) pour souches résistantes
DPC 817	PI	INNRT	2006	Dupont Pharm.	
Calanolide A	PI	INNRT	2006/07	Medichem Pharm.	
PNU142721	PI	INNRT	2006/07	Pharmacia	Actif contre souches résistantes au Rescriptor®
INRT					
Coactinon	PIII	INRT	2003	ABT/ Triangle	Fonctionne comme un INNRT (liaison directe)
DAPD	PI/II	INRT	2005/06	ABT/ Triangle	Analogue nucléosidique du dioxalane
Vaccins					
AIDSVAX B/B	PIII	Préventif	>2005	VaxGen + Genentech	Vaccin recombinant GP120
HIV vaccine	PII	Préventif + Curatif	>2005	Aventis	
Remune	PIII	Curatif	>2005	Immunogen	Monothérapie ou association avec antiretroviraux
HIV vaccine	PI/II	Préventif + Curatif	>2005	Chiron	Vaccin recombinant GP120
HIV vaccine	PI		>2005	Merck & Co	
HIV vaccine	PI (Q4 01)	Préventif	>2005	GSK	

Source: Byron, Garnier & Co (2001)

Les prochaines thérapies anti-HIV devront dans un premier temps être centrées sur des nouvelles générations d'INRT et d'INNRT. En effet, les effets indésirables et les résistances rencontrées sont les deux problèmes majeurs rencontrés par les thérapeutiques anti-HIV. Le but est de remplacer les produits actuels avec de nouveaux médicaments actifs sur les souches résistantes de ces derniers. Les INRT resteront la thérapeutique de base, et les INNRT continueront de gagner des parts de marché au dépend des IP: Les INNRT étant bien mieux supportés que les IP.

Les thérapeutiques du futur seront les inhibiteurs de l'entrée du virus. Il y-a trois grands sous-groupes dans cette classe:

- (1) Les inhibiteurs de la fusion, qui empêchent le virus de fusion avec les CD4, via leurs récepteurs (GP120, GP41...).
- (2) Les inhibiteurs des co-récepteurs chemokine, qui sont synergiques avec les inhibiteurs de la fusion du virus. Les récepteurs des chemokines sont en effet des récepteurs nécessaires pour le virus en plus des GP (glycoprotéines) pour pouvoir entrer dans la cellule hôte, en l'occurrence les CD4.
- (3) Les inhibiteurs de l'attachement du virus, qui sont à un stade de développement beaucoup plus précoce.

Ces nouveaux traitements vont venir compléter les thérapeutiques actuelles. Ils ne vont pas venir supprimer les analogues et IP. La thérapeutique anti-HIV a pour but d'additionner le maximum de produits avec des mécanismes d'action différents pour lutter contre l'intégration et la réplication du virus. Nous pensons que ces thérapeutiques ont beaucoup plus d'avenir dans un futur proche qu'un quelconque vaccin. Nous n'anticipons pas de vaccin sur le marché avant 2006-2007, le virus étant tellement variable, il est extrêmement difficile de développer ce genre de thérapie avec les connaissances actuelles.

Tableau 24: Modèle BG sur le HIV

	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
Nombre de patients HIV/AIDS (m) dans le monde	34,3	36,1	38	39,5	40,9	41,9	42,9	43,4
Croissance	3%	5%	5%	4%	4%	2%	2%	1%
Nombre de patients HIV/AIDS (m) en EU + US	1,42	1,46	1,49	1,52	1,55	1,57	1,58	1,59
Croissance	2%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%
Nouveaux cas de HIV/an dans le monde	5,4	5,3	5,2	5	4,9	4,7	4,5	4,3
Croissance	-7%	-2%	-2%	-4%	-2%	-4%	-4%	-4%
Nouveaux cas EU+US	0,03	0,075	0,03	0,031	0,031	0,028	0,01	0,01
Croissance	-59%	150%	-60%	3%	0%	-10%	-64%	0%
Marché en USD Mds	4	4,4	4,8	5,2	5,5	5,75	6	6,22
Croissance	18%	10%	9%	8%	6%	5%	4%	4%

Source: IMS, Bryn, Garnier & Co estimations; OMS (2001)

Tableau 25: Marché mondial du HIV

Marché (USDm) / Part de marché (%)	1998	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
INRT	1870	2198	2407	2550	2650	2750	2850	2900	2915
Croissance		17,5%	9,5%	5,9%	3,9%	3,8%	3,6%	1,8%	0,5%
Part de marché	54,9%	54,9%	54,8%	52,9%	52,5%	50,9%	49,6%	48,3%	46,9%
INNRT	242	446	704	1050	1250	1400	1500	1570	1615
Croissance		84,3%	57,8%	49,1%	19,0%	12,0%	7,1%	4,7%	2,9%
Part de marché	7,1%	11,1%	16,0%	21,8%	24,8%	25,9%	26,1%	26,1%	26,0%
Inhibiteurs de protéase	1296	1357	1280	1220	1150	1200	1270	1320	1390
Croissance		4,7%	-5,7%	-4,7%	-5,7%	4,3%	5,8%	3,9%	5,3%
Part de marché	38,0%	33,9%	29,2%	25,3%	22,8%	22,2%	22,1%	22,0%	22,3%
Inhibiteurs de l'entrée du virus	0	0	0	0	0	50	130	215	300
Croissance							160%	65%	40%
Part de marché	0%	0%	0%	0%	0%	1%	2%	4%	5%
Vaccins	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	3408	4001	4391	4820	5050	5400	5750	6005	6220

Source : IMS, Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

Le marché global du HIV s'élevait à 4.4Mds \$ en 2000, en croissance de 10% par rapport à 1999. Nous anticipons un marché en croissance annualisée de près de 6.5% pour atteindre 6.0Mds \$ à horizon 2005. Grâce au nouveau *Trizivir*®, GSK devrait encore gagner des parts de marché (46% des ventes mondiales en 2005 contre 39% en 2000). Cependant, malgré ça, la croissance après 2002 devrait fortement régresser pour afficher des taux de croissance à un chiffre. En effet, le *Trizivir*®, comme le *Combivir*® l'avait fait précédemment, va aider la Lamivudine à élargir son taux de pénétration, mais en tant que produit issu d'une combinaison, on va forcément avoir une « cannibalisation » des produits existants de GSK. Comme il l'a fait pour d'autres champs thérapeutiques, GSK a réussi à sécuriser sa franchise sur le court terme par l'élaboration de nouvelles formes galéniques ou la combinaison de produits. Ce qu'il y-a en revanche d'étonnant, c'est que GSK qui est le leader du marché, est totalement absent dans les domaines de recherche les plus prometteurs, comme les inhibiteurs de l'entrée du virus, où Roche autre grand leader sur le HIV, possède plusieurs années d'avance !

5. Les franchises respiratoires et endocriniennes, ne peuvent compenser

GSK est très présent et a obtenu de grands succès dans deux domaines: les maladies respiratoires qui représentent une franchise historique, et le diabète qui a été bâti récemment avec l'*Avandia*®. Ces deux domaines devraient rester très dynamiques et les principaux acteurs de la croissance « top-line » sur la période 2001-2002, compensant le déclin de plusieurs franchises que nous avons précédemment discutées. Néanmoins, après cette période le rythme devrait inévitablement s'infléchir et nous prévoyons une croissance limitée de 5.3% en 2003, 2.9% en 2004 et 2.0% en 2005.

5.1/ La branche respiratoire reste encore très dynamique

La franchise respiratoire de GSK comptait pour 15% des ventes totales en 2000. D'ici 2006 ce pourcentage devrait augmenter pour approcher les 20%. Cette franchise est clé pour la croissance de GSK, où elle couvre l'essentiel de la thérapeutique, c'est à dire la crise d'asthme, le traitement de fond de l'asthme et les MPOC (maladies pulmonaires obstructives chroniques):

1/ Les agonistes Bêta-2 de courte durée d'action: La *Ventoline*® est le traitement de référence pour les crises d'asthme. Les ventes totales en 2000 ont atteint 343m £.

2/ Les corticoïdes inhalés: GSK est présente avec le *Bécotide*®, dont les ventes 2000 se sont élevées à 205m £ et le *Flixotide*®, qui est indiqué à la fois pour le traitement de fond de l'asthme et les MPOC. Ce dernier est le corticoïde inhalé le plus vendu avec des ventes en hausse de 32.1% en 2000 à 880m £.

3/ Les agonistes Bêta-2 de longue durée d'action: Le *Serevent*® est indiqué à la fois pour le traitement de fond de l'asthme (plus particulièrement pour prévenir les crises nocturnes) mais aussi pour les MPOC (ventes 2000 +9.3% à 622m £).

4/ Les thérapies combinées: dans un futur proche, les combinaisons vont devenir les traitements de référence pour traiter l'asthme (thérapeutique de fond) et les MPOC, même si elles ne rajoutent aucun intérêt thérapeutique. GSK a lancé l'*Advair*®/*Seretide*® dans l'UE et en 2001 aux USA. C'est une combinaison regroupant le *Flixotide*® et le *Serevent*® (ventes 2000 de 208m £).

Tableau 26: Estimations BG de la franchise respiratoire de GSK

Franchise respiratoire	1998	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e	CAGR 2001-2004
<i>Flixotide®/Flovent®</i>	498	666	880	1005	1105	1161	1114	1003	852	
Croissance		33,7%	32,1%	14,2%	10,0%	5,0%	-4,0%	-10,0%	-15,0%	3,5%
<i>Serevent®</i>	498	569	622	699	747	762	755	732	710	
Croissance		14,3%	9,3%	12,3%	7,0%	2,0%	-1,0%	-3,0%	-3,0%	2,6%
<i>Flixonase®/Flonase®</i>	273	333	408	506	567	601	529	433	303	
Croissance		22,0%	22,5%	24,0%	12,0%	6,0%	-12,0%	-18,0%	-30,0%	1,5%
<i>Ventoline®</i>	380	368	343	311	264	225	191	168	148	
Croissance		-3,2%	-6,8%	-9,3%	-15,0%	-15,0%	-15,0%	-12,0%	-12,0%	-15,0%
<i>Seretide®/Advair®</i>	0	48	208	677	1117	1452	1699	1869	2000	
Croissance			333,3%	225,5%	65,0%	30,0%	17,0%	10,0%	7,0%	35,9%
<i>Beclotide®</i>	309	277	205	156	129	114	106	101	96	
Croissance		-10,4%	-26,0%	-24,0%	-17,0%	-12,0%	-7,0%	-5,0%	-5,0%	-12,1%
<i>Ariflo®</i>	0	0	0	0	0	20	90	252	491	
Croissance							350%	180%	95%	
<i>Fluticasone (Intranasal)</i>	0	0	0	0	0	0	30	90	185	
Croissance								200%	105%	
Autres produits	139	121	123	139	146	153	161	169	177	
Croissance		-12,9%	1,7%	13,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Total	2097	2382	2789	3493	4075	4488	4675	4817	4962	
Croissance		13,6%	17,1%	25,2%	16,7%	10,1%	4,2%	3,0%	3,0%	10,2%

Source: Bryan, Garnier & Co (2001)

L'asthme est une maladie inflammatoire grave, caractérisée par des « wheezing », une respiration saccadée, de la toux et des douleurs thoraciques. L'asthme peut survenir à n'importe quel âge mais plus généralement les premiers symptômes surviennent durant les premières années de la vie. Le mécanisme de cette pathologie est maintenant bien connu. Les facteurs immunogènes comme les allergènes, entraînent la création d'un pont entre deux immunoglobulines E (IgE). Ces dernières viennent se fixer sur des mastocytes et dans une moins moindre mesure sur les macrophages. L'activation de ces cellules entraîne une fuite de leurs matériels ciblant ainsi les éosinophiles. La conséquence, est une importante libération d'histamine qui va activer plusieurs processus: bronchoconstriction, vasodilatation des vaisseaux sanguins (œdèmes), sécrétion de mucus, une fibrose subépithéliale. Le résultat est une obstruction complète des voies aériennes. La majorité des patients ont une obstruction réversible des voies aériennes mais dans les cas les plus graves on a aucune réversibilité. Ces derniers cas sont aussi nommés bronchite asthmatique ou forme asthmatique de MPOC.

Les Maladies Pulmonaires Obstructives Chroniques (MPOC ou encore BPCO, bronchopneumopathies chroniques obstructives) impliquent des mécanismes d'action différents, entraînant en théorie des thérapeutiques distinctes. Dans les MPOC sont désignés, les bronchites chroniques et l'emphysème, maladies qui sont toutes caractérisées par une obstruction des voies aériennes. Dans l'emphysème, l'absence d'un élément structural protéique (élastine) pulmonaire, entraîne dans les bronchioles terminales un collapsus des parois avec comme conséquence une incapacité à exhaler l'air inhalé. Pour les bronchites chroniques c'est un peu différent, l'obstruction des voies aériennes résulte d'une sécrétion excessive et chronique de mucus, entraînant une inflammation, des bronchospasmes et des infections. La cigarette, est le facteur de risque le plus important pour les MPOC, car la fumée de cigarette active les macrophages. Ces derniers relarguent des facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles, des cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires. Le résultat est la stimulation de protéases via les neutrophiles et les cellules LT CD8+ qui va conduire à la destruction de la paroi alvéolaire et l'hypersécrétion de mucus. L'exposition à de l'air pollué, un passé avec des infections respiratoires durant l'enfance et l'hérédité pour l'emphysème (déficience en alpha-1 antitrypsine

entraînant une perte d'élastine) sont autant de facteurs susceptibles de créer ce genre de pathologies. Généralement l'emphysème apparaît chez les personnes âgées. Est considéré comme bronchiteux chronique, une personne présentant une toux et des glaires depuis plusieurs jours au minimum pendant 3 mois sur deux années successives ou durant 6 mois sur une année.

Tableau 27: Mécanismes inflammatoires pour l'asthme et les MPOC

INFLAMMATION	ASTHME	MPOC
Cellules	Mastocytes Eosinophiles CD4+ Cellules T Macrophages +	Neutrophiles CD8+ Cellules T Macrophages +++
Médiateurs	LTD ₄ , histamine IL-4, IL-5, IL-9 ROS +	LTB ₄ IL-8, TNF- α ROS +++
Effets	Toutes les voies respiratoires Faible fibrose	Voies respiratoires périphériques Destruction pulmonaire Fibrose +
Réponse aux stéroïdes	+++	+/-

Source: UK National Heart and Lung Institute (2001)

Selon le CDC (Center for Disease Control), près de 15m d'Américains adultes souffrent d'asthme. A ce chiffre on peut rajouter 6m de personnes adultes qui ont de l'asthme au moins une fois durant une période de leur vie. Entre 1979 et 1998, le taux de mortalité ajusté à l'âge attribué à l'asthme est en hausse de 56%. Cependant, selon la National Health Interview Survey, de nouvelles évidences suggèrent que ce taux de mortalité (5,300 décès annuels aux USA) puisse avoir atteint un plateau. L'asthme se classe parmi le « top-ten » des maladies entraînant une perte d'activité ou de mobilité et coûte aux US près de 12.7Mds \$ annuellement avec 3m de jours de travail perdus (et plus de 10.1m de journées scolaires perdues). A ces différents chiffres on peut rajouter tous les patients avec une MPOC, soit 9.8m avec une bronchite chronique et 3m avec de l'emphysème. Ces pathologies réduisent la qualité de vie, empêchent bien souvent de mener à bien les tâches quotidiennes et peuvent dans certains cas mener jusqu'à la mort. En effet, les MPOC sont maintenant la quatrième cause de décès aux USA et la mortalité globale devrait plus que doubler dans les 30 prochaines années. Le coût annuel de la prise en charge des MPOC aux USA s'élève à 30.4Mds \$, d'autant que 50 à 75% des personnes avec une MPOC ne sont pas encore diagnostiquées.

Tableau 28: Causes de mortalité (mondialement)

1990	2020
1. Infarctus du myocarde	1. Infarctus du myocarde
2. Accidents vasculaires cérébraux	2. Accidents vasculaires cérébraux
3. Infections des voies respiratoires basses	3. MPOC
4. Syndromes dysentériques	4. Infections des voies respiratoires basses
5. Période périnatale	5. Cancer du poumon
6. MPOC	6. Accidents de la route
7. Tuberculose	7. Tuberculose

Source: Global Burden of Disease Study, Lancet, 1997

Le but des traitements pour lutter contre l'asthme est de prévenir les crises d'asthme, alors que pour les MPOC ils consistent à améliorer la qualité de vie et à augmenter la durée de vie en ralentissant l'évolution de la maladie. Les produits disponibles peuvent être résumés en deux grandes catégories, les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires:

1/ Les agonistes Bêta-2 de longue et de courte durée d'action, les anticholinergiques et +/- la théophylline constituent les bronchodilatateurs.

- Les agonistes Bêta-2 sont des produits qui entraînent une relaxation musculaire de toutes les voies aériennes. Les agonistes Bêta-2 agissent extrêmement rapidement (inférieur à 3 minutes) et possèdent une durée d'action de 4 à 8 heures. Ce sont les produits clés de la prise en charge du traitement de la crise asthmatique et de l'obstruction des voies aériennes des MPOC. Etant inhalés, ces produits ont l'avantage d'être beaucoup plus spécifiques en se fixant uniquement sur les récepteurs bêta des voies aériennes, limitant ainsi leur passage dans le sang et donc les effets indésirables d'origine cardiaque (récepteurs bêta-1). Les agonistes Bêta-2 de longue action sont plus particulièrement adaptés pour prévenir les crises d'asthme nocturnes, et le traitement de fond des MPOC. Leur durée d'action s'étend de 8 à 12 heures avec un début d'action d'au moins 10-15 minutes, ce qui ne leur permet pas d'être utilisés pour traiter les crises.

- Les anticholinergiques sélectionnent les récepteurs muscariniques M3, situés sur les bronches proximales, entraînant un relâchement de ces dernières. Ils sont donc synergiques avec les agonistes Bêta-2 qui agissent plutôt sur les parties distales. De plus, ils ont une plus longue durée d'action (4 à 10 heures) que des Bêta-2 et ont aussi un début d'action plus tardif (30 à 90 minutes).

Tableau 29: Traitement de la crise d'asthme

	Thérapie de la crise d'asthme
Bêta-2 agonistes de courte durée d'action	Soulagement de la crise (relaxation musculaire) Efficacité +++ Association avec les anticholinergiques (synergiques) Formulation inhalée
Anticholinergiques	Bronchodilatateur, en association avec bêta-2 Formulation inhalée
Corticothérapie systémique	Pour les exacerbations modérées à sévères

Source: American Thoracic Society (2001)

Tableau 30: Traitement de fond de l'asthme

	Thérapie de fond de l'asthme
Bêta-2 agonistes de longue durée d'action	Prévient la crise d'asthme (crises nocturnes +++) Association possible avec corticothérapie Association avec anticholinergiques Formulation orale ou inhalée
Anticholinergiques	Bronchodilatateur, en association avec bêta-2 Formulation inhalée
Corticothérapie inhalée	Puissant anti-inflammatoire Faible toxicité systémique
Antagonistes des leucotriènes	1ère ou 2ème ligne de la thérapeutique Seul ou association avec corticoïdes Formulation orale
Xanthines	Utilisés comme adjuvant de la corticothérapie pour prévenir les crises nocturnes
Cromolynes	Anti-inflammatoire moyen à modéré

Source: American Thoracic Society (2001)

2/ Les anti-inflammatoires incluent les corticoïdes, les cromolynes et les anti-leukotriènes.

- Les corticoïdes sont les produits les plus largement prescrits, depuis que le National Institute of Asthma and Allergy Disease a recommandé leur utilisation auprès des praticiens. Les formes inhalées sont le mode d'administration le plus adapté pour les corticoïdes, car comme pour les agonistes B2, on permet ainsi de diminuer fortement les effets indésirables. Cependant, leur tolérance n'est pas aussi bonne qu'attendue car il y a encore beaucoup d'effets indésirables observés comme des candidoses

oropharyngées (5-13%). De plus, les corticoïdes sont utiles uniquement en traitement de fond de l'asthme et pas pour les crises. Ils réduisent l'inflammation surtout dans l'asthme, alors qu'ils affichent des taux de réponse nettement inférieurs quand on les utilise pour traiter les MPOC. Un grand nombre de produits sont disponibles sur le marché avec de très faibles différenciations entre eux. La seule réelle différence est basée sur le type d'aérosol utilisé. La forme galénique de ce type de traitement est certainement un des plus grand challenge de l'industrie. En effet, les inhalations sont le plus souvent mal appliquées par les patients en raison de leur difficulté d'administration. En général les inhalateurs sont des formes dosées MDI (metered dose inhaler). Les « guidelines » pour traiter les maladies respiratoires recommandent d'éliminer les CFC dans les inhalateurs. Avec ces « guidelines » de nouveaux dispositifs ont émergé comme les inhalateurs de poudre sèche. Les derniers inhalateurs en développement utiliseront des solutions où la vaporisation sera constituée de fines gouttelettes (comme le Ciclesonide d'Altana).

- Les Cromolynes, ce sont des produits anti-allergiques utilisés en prophylaxie mais ils n'apportent aucune réelle valeur ajoutée.
- Les anti-Leukotriènes (les inhibiteurs de la 5-lipoxygénase et les antagonistes des récepteurs) sont les derniers venus sur le marché des anti-inflammatoires. Hormis leur administration par voie orale ils n'apportent aucun intérêt à la thérapeutique anti-asthmatique.

Tableau 31: Traitement des MPOC

	Traitement	Commentaires
Symptômes moyens à variables Seuil 1	Agoniste B2 de courte durée d'action	Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets indésirables des B2
Symptômes continus, moyen à modérés Seuil 2	Agoniste B2 de courte durée d'action Anticholinergique inhalé	
Faible réponse à la thérapeutique du seuil 2 Seuil 3	Ajouter un bronchodilatateur oral B2 agoniste Theophylline LP et/ou agent fluidifiant	Une combinaison aide pour simplifier la thérapie
Faible réponse à la thérapeutique du seuil 3 Seuil 4	Essayer un corticoïde oral Si amélioration, diminuer les doses et basculer sur les corticoïdes inhalés	
Exacerbations sévères Seuil 5	Agoniste B2 inhalé et/ou anticholinergique et théophylline et corticoïde oral et un antibiotique (si indiqué) et un fluidifiant	Arrêter immédiatement si pas d'amélioration

Source: American Thoracic Society (2001)

Nous avons bâti le même type de matrice que pour la dépression (dérivée de la matrice Mc Kinsey), on a positionné les différentes classes thérapeutiques pour traiter l'asthme/MPOC selon leurs intérêts thérapeutiques et leurs opportunités de marché. Les résultats dépendent directement de ce que l'on peut attendre d'un produit pour traiter ce genre de pathologies, c'est à dire d'être bien toléré (notamment sans effets systémiques), facile à manipuler et efficace.

Tableau 32: Matrice BG pour chaque catégorie de produits asthme/MPOC

	Coefficient de pondération	Stéroïdes inhalés	Stéroïde + B2	B2 longue action	Anticholinergiques	Antileukotriènes	Autres
Avantages intrinsèque							
Sécurité/Interactions	x2	10	12	14	19	16	6
Prix	x3	15	6	21	27	18	24
Intérêt thérapeutique	x3	25,5	24	24	21	9	9
Mode d'administration	x2	12	18	14	12	20	16
Total	100	0,63	0,6	0,73	0,79	0,63	0,55
Opportunités de marché							
Volume du marché (indications)	x3	27	30	21	27	9	12
Croissance du marché	x1	3	9	3	6	6	1
Levier marketing	x2	21	18	18	13	21	4
Risque générique	x2	6	20	18	10	20	0
Risque nouveaux entrants	x2	10	12	10	10	2	4
Total	100	0,67	0,89	0,7	0,66	0,58	0,21

Source: Bryant, Garnier & Co estimations (2001)

Plusieurs commentaires peuvent être faits:

1/ **Les combinaisons** sont les mieux positionnées et leur potentiel est encore très important car ils améliorent sensiblement l'observance des patients. En effet, ces thérapeutiques n'ont pas d'avantage thérapeutique par rapport aux autres médicaments, mais les échecs sont nettement inférieurs aux thérapies couplées, utilisées pour réduire les exacerbations des asthmatiques. L'*Advair®/Seretide®* est plus efficace que le *Serevent®* et le *Flixotide®* administré séparément. L'*Advair®/Seretide®* a été soumis aux autorités de régulation pour le traitement des MPOC aux USA en mars 2001 et septembre 2001 en Europe. Le produit est de plus impliqué dans un vaste programme d'essais cliniques (deux études versus *Singulair®* dans l'asthme persistant ; deux autres études sur l'activité chronique et l'asthme; trois études sur les effets des stéroïdes, une étude versus le *Symbicort®* d'AstraZeneca dans l'asthme modéré à sévère, et une dernière versus *Asmanex®*). D'ici 2006 ces combinaisons devraient capturer plus de 19% du marché globale en volume (contre 3% en 2000), GSK possédant à lui seul près de 90% du segment. Nous prévoyons que l'*Advair®/Seretide®* progressera annuellement de 29% sur la période 2001-05 pour atteindre un pic de vente d'environ 2Mds £ en 2006.

2/ **Les anticholinergiques** sont très attractifs au regard des chiffres que l'on peut avoir tant en terme d'opportunités de marché que d'avantages thérapeutiques. Ils sont bien tolérés, peu onéreux et leur potentiel est intéressant vu les indications potentielles de ces produits. Dans le futur, on peut résolument considérer que ces produits vont se déplacer sur la matrice en améliorant leur intérêt thérapeutique avec le lancement du *Spiriva®* de Boehringer Ingelheim attendu en 2002. Ce produit semble être mieux toléré et présenter une plus longue durée d'action par rapport à l'*Atrovent®*. Cependant ces anticholinergiques sont seulement des produits synergiques et ils doivent être utilisés en combinaison avec d'autres produits.

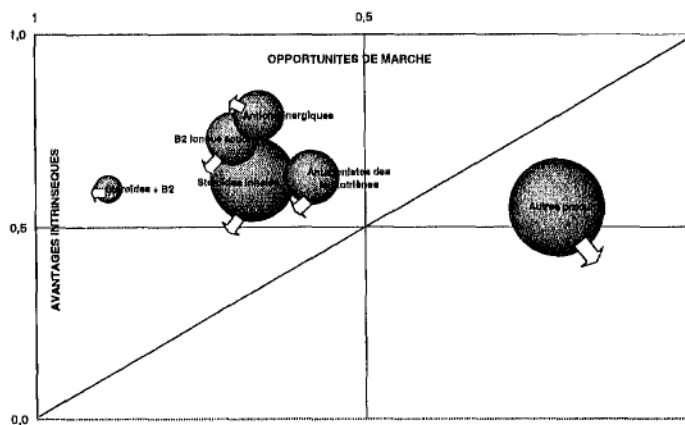
3/ **Les stéroïdes** bénéficient de leur large gamme d'indications en plus de l'asthme et des MPOC (trachéites, toux spasmodiques...) et expliquent ainsi leur positionnement. Les nouvelles générations de corticoïdes inhalés sont prometteuses: le *Ciclesonide* est certainement le mieux placé. Ils devraient être utilisés chez les patients qui sont sous corticothérapie seule, mais ne devraient pas venir concurrencer les patients utilisant une combinaison ou des agonistes Bêta-2.

4/ **Les agonistes Bêta-2** sont pratiquement situés sur le même emplacement que les corticoïdes mais avec un léger avantage intrinsèque grâce à un prix relativement plus faible. Comme les corticoïdes, ils

vont certainement perdre de leur intérêt avec l'émergence des combinaisons même si ces produits vont continuer à croître.

5/ Le positionnement des **modulateurs des Leukotriènes** est relativement intéressant en raison de leur profil d'effets indésirables et de leur administration par voie orale. Néanmoins, ils ont une action relativement faible et seul un puissant levier marketing qui est un facteur clé de succès pour cette classe, leur permettra de rester une thérapeutique alternative.

Graphique 35: Opportunités de marché et avantages intrinsèques pour l'asthme/MPOC



Source: Bryan, Garnier & Co (2001)

Sur la période 2002-06 les nouveaux anti-inflammatoires comme les inhibiteurs des phosphodiésterases IV (PDE IV) pourraient détrôner les corticoïdes grâce à une efficacité supérieure et une meilleure tolérance de ces produits qui sont administrés par voie orale. Trois produits sont actuellement en développement clinique. Deux sont des produits absorbés p.os (l'*Ariflo*® de GSK et le *Roflumilast* d'Altana) alors que l'*Andolast* de Rottapharm est administré par voie inhalée.

Les antagonistes des neuropeptides (ou tachykinines) semblent être la prochaine grande classe thérapeutique à moyen/long terme. La neurokinine A et la substance P entraînent une inflammation neurogénique et une obstruction des voies aériennes respiratoires via l'activation de leur récepteur spécifique NK-1 et NK-2. Les récepteurs NK-1 sont liés à l'extravasation de protéines plasmatiques (perte liquidienne de la microcirculation des voies aériennes). Les monocytes et les macrophages produisent de la substance P et des messagers des récepteurs NK-1. Les récepteurs NK-2 sont responsables de la bronchoconstriction. Sur cette nouvelle classe d'anti-asthmatiques, Novartis semble être la société la mieux placée avec son *DNK333* qui est le produit le plus avancé de cette classe, qui est phase II et administré par voie orale.

Tableau 33: Produits en développement sur l'asthme/MPOC

Produits	Phase clinique	Lancement	Société	Commentaires
Agonistes Bêta-2				
<i>Serevent®</i>	PIII asthme+MPOC	2003	GSK	Nouvelle formulation: Inhalateur sans CFC
<i>Oxis Turbuhaler®</i>	PIII (MPOC)	Q2 2002	AstraZeneca	Bronchodilatateur de longue-action
<i>QAB 149</i>	PI asthme+MPOC		Novartis	Bronchodilatateur de longue-action
Anticholinergiques				
<i>Spiriva®</i>	PIII (MPOC)	NDA Q4/01	Boehringer/Pfizer	Sélectif des récepteurs M3, M1 Longue durée d'action/ <i>Atrovent®</i> (3 j contre 36H) + moins d'effets indésirables
Corticostéroïdes + agonistes Bêta-2				
<i>Symbicort®</i>	PIII (asthme)	2003	AstraZeneca	Corticostéroïde + bronchodilatateur
<i>Advair Seretide</i>	Marketé	NDA 03/01 (MPOC)	GSK	Corticostéroïde + bronchodilatateur
Anti-inflammatoires				
<i>Arifo®</i>	PIII (MPOC) PII (asthme)	NDA 2002	GSK	Inhibiteur des PDE4 (formulation p.os)
<i>Asmanex®</i> (mometasone)		NDA	Schering-Plough	Corticoïde inhalé présentant moins d'effets indésirables
<i>Ciclesonide</i>	PIII (asthme)	2003	Altana/Aventis	Nouvelle génération de corticostéroïde: efficacité supérieure + moins d'effets indésirables
<i>Roflumilast</i>	PIII (asthme + MPOC en 2002)	2003	Altana	Inhibiteur des PDE4 (formulation p.os)
<i>Xolair®</i>	PIII (asthme)	2003	Novartis/Genentech	Anticorps monoclonal anti-IgE
<i>Seratrovast</i>	PII/III (asthme)	2005	Abbott	Antagoniste de longue action des récepteurs des thromboxane A2
<i>Andolast</i>	PIIb (asthme)	2005/06	Rottapharm	Inhibiteur des PDE4 (formulation inhalée)
<i>Mepolizumab</i>	PII (asthme)	2006	GSK	Anticorps monoclonal anti-IL5
<i>VLA-4 antagonist</i>	PIIa (asthme)	2006	Aventis	Inhibiteur des VLA-4
<i>EPI-2010 (RASON)</i>	PI MPOC+asthme	2007	EpiGenesis Pharma.	Respirable antisense oligonucleotide (cible les récepteurs A1 de l'adénosine)
<i>GW328267</i>	PI MPOC+asthme	2007	GSK	Agoniste de l'adénosine A2
Modulateurs des leucotriènes				
<i>Atraleuton</i>	PIII (asthme)	2004	Abbott	Inhibiteur de la 5-Lipoxygénase
<i>LDP-977</i>	PII (asthme)	2006	Millenium/Taisho	Inhibiteur de la 5-Lipoxygénase
<i>LTB019</i>	PII (MPOC)	NDA > 2004	Novartis	Antagoniste des leucotriènes B4
<i>ZD4407</i>	PI (asthme)	2007	AstraZeneca	Inhibiteur de la 5-Lipoxygénase
Mucolytiques				
<i>INS365</i>	PII (MPOC)	2006	Genentech/Inspire	Stimule les récepteurs P2Y2. Formulation inhalée
<i>HP-3</i>	PII (MPOC)	2006	Milkhaus Lab.	Mucolytique /MPOC
Neuropeptides (Antagoniste des tachykinines)				
<i>DNK333</i>	PII MPOC+asthme	NDA>2004	Novartis	Antagoniste duale NK1/NK2. Oral
<i>SB 223412</i>	PI (MPOC)	2007	GSK	Antagoniste des récepteurs NK3
<i>R-113281</i>	PI MPOC+asthme	2007	Sankyo Company	Antagoniste des récepteurs NK1, NK2 et NK3

Source: Bryan, Garnier & Co (2001)

La croissance du marché de l'asthme/MPOC devrait rester encore très dynamique sur les deux prochaines années (+11-12%). Après, nous prévoyons un léger ralentissement mais le marché devrait continuer de croître à un rythme soutenu (CAGR 2000-06: +8.8%) en raison de la pollution, de la cigarette qui sont les principaux facteurs de l'émergence de l'asthme et des MPOC.

Tableau 34: Projections BG pour le marché de l'asthme

	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
Nombre de patients US (m)	28	29,1	30,3	31,5	32,8	34,1	35,4
Nombre total des Rx (m) US en janvier	4,85	5,3	5,8	6,3	6,8	7,25	7,65
Croissance		9%	9%	9%	8%	7%	6%
Pénétration	17%	18%	19%	20%	21%	21%	22%
Croissance		5%	5%	4%	4%	3%	1%
Prix moyen/année USDm	0,86	0,86	0,86	0,86	0,86	0,86	0,86
Marché US	4,2	4,6	5,0	5,4	5,9	6,3	6,6
Croissance		9,3%	9,4%	8,6%	7,9%	6,6%	5,5%
Marché mondial	10,1	11,3	12,5	13,7	14,7	15,7	16,8
Croissance	10%	12%	11%	9%	7%	7%	7%

Source: Bryon, Garnier & Co estimations (2001)

GSK est particulièrement bien positionnée avec l'*Advair®/Seretide®*, qui devrait devenir le traitement de référence pour le traitement de fond de l'asthme. Son concurrent direct, le *Symbicort®* d'AstraZeneca est commercialisé uniquement en Europe et son lancement aux USA n'est pas envisagé avant au moins 2004. Hormis l'*Advair®/Seretide®*, le portefeuille respiratoire de GSK n'est guère attractif: il ne comporte aucun anticholinergique qui représente pourtant la principale alternative aux agonistes Bêta-2, et ses corticoïdes inhalés pourraient souffrir dans le futur du lancement du *Ciclesonide* d'Altana/Aventis. Concernant les perspectives thérapeutiques, GSK est en retard par rapport à Novartis sur les antagonistes des tachykinines, car ses produits sont encore uniquement à un stade de développement extrêmement précoce.

Tableau 35: Projections BG pour les produits de la franchise respiratoire

USD(Mds)	1999	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
<i>Flixotide®/Flovent®</i> (GSK)	0,96	1,27	1,48	1,63	1,71	1,64	1,48	1,26
<i>Croissance</i>		32,3%	16,8%	10,0%	4,8%	-3,9%	-10,0%	-15,0%
<i>Bronlid®</i> (Forest Labs)	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,03
<i>Croissance</i>		-8%	-14%	-9%	-10%	-9%	-10%	-14%
<i>Azmacort®/Kenacort®</i> (Aventis)	0,13	0,18	0,22	0,26	0,29	0,32	0,33	0,33
<i>Croissance</i>		34%	24%	18%	12%	10%	3%	0%
<i>Beclovent®/Becotide®</i> (GSK)	0,4	0,30	0,22	0,19	0,16	0,15	0,14	0,14
<i>Croissance</i>		-26%	-24%	-17%	-12%	-7%	-5%	-5%
<i>Pulmicort®</i> (AstraZeneca)	0,73	0,71	0,80	0,82	0,74	0,67	0,63	0,60
<i>Croissance</i>		-3%	13%	3%	-10%	-10%	-5%	-5%
<i>QVAR®</i> (3M)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
<i>Croissance</i>								
<i>Vanceril®</i> (Schering-Plough)	0,18	0,13	0,12	0,11	0,10	0,10	0,09	0,08
<i>Croissance</i>		-29%	-6%	-7%	-7%	-8%	-6%	-11%
<i>Ciclesonide</i> (Aventis/Altana)					0,15	0,30	0,55	0,9
<i>Croissance</i>						100%	83%	64%
Corticoides inhalés + B2 longue action								
<i>Advair®/Seretide®</i> (GSK)	0,07	0,30	0,97	1,61	2,09	2,45	2,69	2,88
<i>Croissance</i>		329%	225%	65%	30%	17%	10%	7%
<i>Symbicort®</i> (AstraZeneca)			0,05	0,12	0,20	0,27	0,32	0,36
<i>Croissance</i>				130%	60%	35%	20%	12%
B2 longue action								
<i>Serevent®</i> (GSK)	0,82	0,90	1,01	1,08	1,10	1,09	1,05	1,02
<i>Croissance</i>		9%	12%	7%	2%	-1%	-3%	-3%
<i>Foradil®</i> (Novartis)	0,16	0,20	0,25	0,29	0,32	0,36	0,39	0,41
<i>Croissance</i>		25%	23%	18%	12%	10%	8%	7%
Anticholinergiques								
<i>Atrovent®</i> (Boehringer)	0,58	0,60	0,62	0,63	0,6	0,58	0,56	0,55
<i>Croissance</i>		4%	4%	2%	-5%	-3%	-3%	-2%
<i>Combivent®</i> (Boehringer)	0,26	0,42	0,55	0,65	0,72	0,75	0,7	0,66
<i>Croissance</i>		61%	32%	18%	11%	4%	-7%	-6%
<i>Spiriva®</i> (Boehringer/Pfizer)				0,1	0,25	0,35	0,45	0,52
<i>Croissance</i>					150%	40%	29%	16%
Antileukotriènes								
<i>Zyflo®</i> (Abbott)	n/a	0,16	0,18	0,2	0,22	0,23	0,245	0,25
<i>Croissance</i>			14,6%	11,1%	7,5%	7,0%	6,5%	2,0%
<i>Singular®</i> (Merck & co)	0,5	0,86	1,1	1,25	1,36	1,45	1,5	1,52
<i>Croissance</i>		72%	28%	14%	9%	7%	3%	1%
<i>Accolate®</i> (AstraZeneca)	0,16	0,15	0,14	0,14	0,13	0,11	0,10	0,08
<i>Croissance</i>		-4%	-7%	0%	-7%	-15%	-14%	-16%
Autres (Xanthines, Cromolyn, Génériques, Asthme ,...)	4,42	3,9	3,5	3,4	3,2	3,15	3,1	3
<i>Croissance</i>		-12%	-10%	-3%	-6%	-2%	-2%	-3%
Inhibiteurs des PDE 4								
<i>Arifo®</i> (GSK)					0,03	0,13	0,36	0,71
<i>Croissance</i>						350%	180%	95%
<i>Roflumilast®</i> (Altana)					0,07	0,12	0,22	0,33
<i>Croissance</i>						83%	82%	50%
Nouveaux traitements					0,2	0,45	0,75	1,15
<i>Croissance</i>						125%	67%	53%
Total marché mondial	9,44	10,1	11,27	12,53	13,68	14,70	15,70	16,78
<i>Croissance</i>		7%	12%	11%	9%	7%	7%	7%

Source: Bryan, Garner & Co (2001)

5.2/ L'Avandia® est un grand succès

La franchise anti-diabétique de GSK repose uniquement sur l'Avandia®. C'est une thiazolidinedione ou glitazone, qui est connu sous le nom de stimulateur de l'insuline ou « sensibilisateur ». Ce produit est indiqué seulement pour les diabétiques de type II et a enregistré en 2000 des ventes de 462m £. Trois ans après son premier lancement, la performance de l'Avandia® est vraiment impressionnante, d'autant plus que cette franchise est une nouvelle branche thérapeutique pour GSK.

Comme l'asthme et les MPOC, le diabète est une pathologie liée au mode de vie des pays occidentaux, incluant notamment les déséquilibres alimentaires avec des excès d'ingestion de sucre et de graisses. Les désordres métaboliques du diabète sont directement corrélés avec l'obésité. Selon l'OMS, il y a 140m de diabétiques dans le monde mais ce chiffre devrait doubler pour passer à plus de 300m à horizon 2020. Rien qu'aux US, 16m de personnes sont affectées par la pathologie dont 5m n'ont pas conscience de leur pathologie selon l'American Diabetes Association (ADA). Nous anticipons plus de 21.4m de patients américains d'ici 2006. En effet, chaque jour environ 2,200 personnes sont diagnostiquées. Toujours selon l'ADA, 798,000 patients seront diagnostiqués en 2001. Le diabète représente une des pathologies les plus coûteuses, avec des dépenses américaines pour lutter contre le diabète, estimées de USD 98Mds par an.

Le diabète est un trouble métabolique aux multiples étiologies caractérisées par une hyperglycémie chronique avec des troubles du métabolisme des sucres, des graisses et des protéines, résultat d'un défaut de sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline elle-même. La classification de l'OMS regroupe deux grands types de diabètes, le type I ou diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète non insulino-dépendant (DNID) ou de type II. Le type I résulte d'un mécanisme autoimmunitaire qui détruit les îlots de Langerhans (ou cellules Bêta). Une administration exogène d'insuline est alors obligatoire pour maintenir le patient en vie. Le type II, qui est la forme la plus fréquente de diabète (95% des cas), résulte d'un défaut de sécrétion d'insuline le plus souvent accompagné d'une résistance à l'insuline. Une insulinothérapie exogène n'est en général pas requise mais dans certains cas, surtout en phase avancée il est nécessaire d'associer une insulinothérapie pour maintenir le patient en vie. L'obésité est un des facteurs prépondérants pour favoriser l'émergence de l'insulino-résistance, alors que pour le type I, le diabète est d'origine génétique.

GSK n'est pas présente sur le marché de l'insuline, qui est historiquement détenu par deux grands acteurs (Eli-Lilly et Novo-Nordisk) et d'un troisième entrant, Aventis. Nous considérons dans notre analyse uniquement les produits et le marché du diabète de type II.

La thérapeutique du diabétique de type II a très peu évolué depuis 30 ans jusqu'à l'émergence des inhibiteurs des alpha-glucosidases, des glinides mais surtout des thiazolidinediones ou agonistes des PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Actuellement cinq classes thérapeutiques d'antidiabétiques oraux constituent le marché du traitement du diabète de type II :

1/ **Les sulphonylurées (SU):** cette classe stimule la sécrétion d'insuline. Ce groupe de médicaments a représenté pendant des années la principale thérapie disponible pour le DNID même si on enregistre un phénomène d'échappement thérapeutique pour plus de la moitié des patients après plus de 6 ans de traitement.

2/ **La metformine:** c'est une biguanide qui possède plusieurs actions. Elle réduit la production de glucose hépatique et augmente la pénétration du glucose dans les muscles. La metformine a aussi un impact positif sur le métabolisme des lipides en réduisant les LDL (>10% en moyenne) et les triglycérides.

3/ **Les dérivés de l'acide benzoïque (glinide):** comme les sulphonylurées ils augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules-Bêta mais par un mécanisme différent. En effet ils sont utilisés pour traiter les pics de glucose en post-prandial, d'autant plus qu'ils sont rapidement absorbés et métabolisés.

4/ **Les inhibiteurs des alpha-glucosidases**: ces drogues réduisent aussi la glycémie postprandial. Ils retardent la séparation des sucres (en sucres simples) ralentissant ainsi leur passage systémique, ce qui évite les élévations de glycémie suite à un repas.

5/ **Les « stimulateurs » d'insuline** (insulin sensitizers): cette classe (actuellement limitée aux glitazones ou thiazolidinediones) aide l'organisme à répondre à l'action de l'insuline. L'action de l'insuline se trouve ainsi stimulée dans plusieurs tissus, musculaires, lipidiques et autres. Ces drogues nécessitent de l'insuline pour fonctionner ce qui explique leur utilisation uniquement pour les patients de type II.

Le but de traiter l'hyperglycémie est de prévenir les complications qui en sont associées. En effet, selon l'ADA le diabète est la première cause de cécité chez les personnes âgées de 20 à 74 ans. Le diabète est aussi la principale cause d'insuffisance rénale terminale, comptant pour 40% des nouveaux cas. Les personnes diabétiques ont deux à quatre fois plus de risques de mourir d'un accident cardiaque car on retrouve chez 75% des diabétiques des troubles cardiaques. De plus, 60-70% des diabétiques présentent des neuropathies (atteintes des nerfs) de type modérées à sévères et le diabète est la principale cause non-traumatique d'amputation d'un membre.

Le diabète est donc un problème majeur de santé publique qui devrait par ailleurs s'aggraver au cours du temps si on s'en réfère aux chiffres de l'OMS. En effet 140m de personnes sont diabétiques dans le monde mais d'ici 2025 ce chiffre atteindra 300m de personnes.

Tableau 36: Matrice BG pour chaque catégorie de produits pour le diabète

	Coefficient de pondération	Metformine	Glitazones	Sulphonylurées	Dérivés d'acide benzoïque	Inhibiteurs des alpha-glucosidases
Avantages Intrinsèque						
Sécurité/Interactions	x2	10	15	12	16	18
Prix	x3	24	12	27	6	12
Intérêt thérapeutique	x3	27	30	24	6	18
Mode d'administration	x2	20	16	16	12	12
Total	100	0,81	0,73	0,79	0,40	0,6
Opportunités de marché						
Volume du marché (indications)	x3	27	24	27	9	18
Croissance du marché	x1	7	10	2	3	6
Lévier marketing	x2	16	20	8	14	12
Risque générique	x2	4	20	4	20	18
Risque nouveaux entrants	x2	14	2	2	18	18
Total	100	0,68	0,76	0,43	0,64	0,72

Source: Bygon, Garnier & Co (2001)

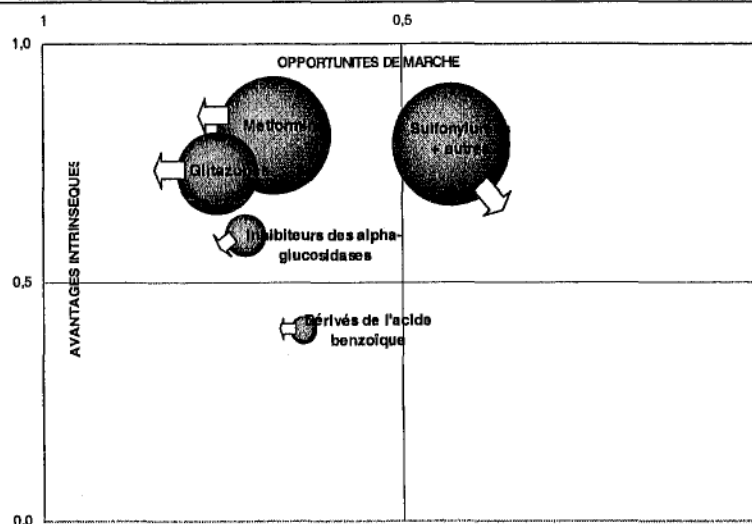
Une fois encore nous avons positionné les différentes classes d'antidiabétiques oraux sur une matrice pour en représenter les principales opportunités de marché et les avantages intrinsèques de chaque classe thérapeutique. Plusieurs commentaires peuvent être soulignés aux vues de la matrice:

1/ Deux groupes sont nettement mieux positionnés: **les glitazones et la metformine (Glucophage®)**. Cette dernière présente le meilleur score en terme d'opportunités de marché. Présente depuis 1995 sur le marché US, c'est certainement le produit le plus intéressant en traitement de première intention même si de sérieux effets indésirables peuvent apparaître (acidose lactique). De plus, le produit est peu cher, entraîne une légère amélioration du profil lipidique, et induit généralement une perte de poids, ce qui est un atout considérable pour un diabétique. Les glitazones semblent plus attractives concernant leur profil d'effets indésirables, si on exclut l'hépatotoxicité observée avec la troglitazone qui fut d'ailleurs retirée du marché en mars 2000. Ces glitazones qui sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR-γ ont une double action : ils augmentent le métabolisme du glucose périphérique (ce qui augmente l'action de l'insuline) et ils améliorent sensiblement la balance LDL/HDL (mauvais cholestérol/bon cholestérol) même si initialement les taux de LDL sont augmentés. Ces médicaments

ont donc un intérêt thérapeutique majeur et le tout associé d'un profil d'effets indésirables relativement bons. Cependant, ils sont particulièrement chers (environ 4 fois plus chers que la metformine) et leur activité optimale (baisse du glucose rapide et de l'hémoglobine glyquée, HbA1c) n'est observée qu'après 26 semaines. La glitazone de GSK (*Avandia®*) a démontrée qu'elle conservait son potentiel après 52 semaines de traitement ce qui est un avantage considérable notamment par rapport aux SU.

En revanche si on se penche sur les opportunités de marché, le *Glucophage®* devrait voir l'entrée de génériques aux USA d'ici la fin de l'année alors que les glitazones sont particulièrement bien protégées de l'entrée de génériques (expiration du brevet américain en août 2008 pour l'*Avandia®*). En revanche, le potentiel d'entrée de nouveaux entrants sur le segment des glitazones est très important (cf. pipelines) et les glitazones resteront dans l'immédiat un traitement de seconde intention avec des indications moins nombreuses que la metformine. Cette classe présente l'intérêt de pouvoir être utilisée en monothérapie ou en association avec le *Glucophage®* ou une SU, augmentant ainsi le volume potentiel dans le futur. En dépit de l'entrée de génériques, la metformine devrait aussi continuer à croître en volume en raison de son intérêt thérapeutique.

Graphique 36: Opportunités de marché et avantages intrinsèques pour les différentes classes pour le DNID



Source : Bryon, Garnier & Co (2001)

2/ la classe des SU possède encore un intérêt grâce à un prix attractif mais ils entraînent des effets indésirables à type d'hypoglycémies et/ou de prise de poids. Ce dernier est un réel problème si on considère que la perte de poids est une des stratégies clé pour traiter le diabète. Ils restent néanmoins des traitements de première ligne mais l'intérêt de ces produits déclinant, les volumes devraient rapidement s'éroder.

3/ les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont utilisés en complément de la thérapeutique courante. Ils sont relativement sûrs mais assez chers et ils ne représentent pas de valeur ajoutée majeure.

4/ La dernière classe, composée des glinides, n'offrent que de faibles performances lorsque utilisés en postprandial. Ils n'ont guère d'intérêt thérapeutique et l'administration d'un comprimé avant chaque repas ne devrait pas faciliter l'observance. Seul un programme d'éducation massive des prescripteurs pourrait changer la donne pour cette nouvelle classe de médicaments, et en améliorer leur sous-performance. L'intérêt de traiter les pics de glucose doit encore être prouvé et documenté ce qui n'est pas le cas actuellement. Les opportunités de marché pourraient modérément s'améliorer dans le futur.

Les nouvelles thérapies antidiabétiques devront améliorer le profil d'effets indésirables avant tout mais aussi les autres désordres métaboliques associés au diabète. Les traitements actuels sont assez efficaces pour réduire la glycémie et les marqueurs type HbA1c, mais ils exposent des effets

indésirables qui peuvent être alarmants comme les hypoglycémies (SU) et les acidoses lactiques (*Glucophage®*). La prochaine génération de traitement comprend les produits suivants:

1/ **Les insulines inhalées** paraissent très attractives, dues notamment à leur mode d'administration aisé. Cependant, elles seront majoritairement utilisées par les patients de type I et dans une moindre mesure chez les patients de type II. Le marché cible est celui des insulines de courte durée d'action.. Les insulines orales en développement semblent encore plus intéressantes mais elles ne seront pas en compétition avec l'*Avandia®* de GSK.

2/ **La seconde génération « d'insulin sensitizers »** paraît très intéressante. La plupart ne sont pas des glitazones même s'ils restent des agonistes PPAR. Ils diminuent la glycémie mais améliorent aussi sensiblement dans le même temps le profil lipidique. Lors d'un traitement avec le *GI262570* de GSK, le taux de HDL s'élève de 15%, les triglycérides baissent de 50% en moyenne mais malheureusement les taux de LDL restent inchangés comme observé avec les glitazones actuelles. Le projet de GSK est le plus avancé de tous les nouveaux PPAR en développement. Nous anticipons néanmoins une très forte concurrence de l'*Avandia®* dans un futur proche (2004-2005) expliquant le très fort ralentissement de l'*Avandia®*.

3/ **Les agonistes GLP-1** (Glucagon Like Peptide-1) en développement ont certainement le plus grand potentiel de tous les antidiabétiques en pipeline. Les plus avancés sont actuellement en phase II mais malheureusement GSK est absent de ce domaine, pourtant le plus prometteur. Cette classe possède plusieurs effets physiologiques notamment la sécrétion d'insuline uniquement en présence de glucose, le ralentissement de la vidange gastrique et la réduction du relargage du glucose hépatique. La tolérance de ces produits semble être optimale puisqu'ils sont actifs uniquement en présence de glucose, éliminant de ce fait le risque d'hypoglycémie, à la différence des SU.

4/ **Des agonistes des récepteurs $\beta 3$** sont développés par GSK. Nous ne sommes absolument pas convaincus de la pertinence de ces développements car de nombreuses études ont montré que ces composés étaient mal supportés et présentaient beaucoup d'effets indésirables. Les agonistes GLP-1 semblant nettement plus attractifs.

5/ **D'autres stratégies** peuvent être intéressantes comme l'activation de la pyruvate kinase ou les inhibiteurs des « glycogen phosphorylase ».

Tableau 37: Projections BG pour le diabète de type II

	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
Nombre patients US	16	16,8	17,6	18,5	19,4	20,4	21,4
Total des Rx(m) US	7,63	8,7	9,8	11,1	12,1	12,9	13,8
Croissance		14%	13%	13%	9%	7%	7%
Pénétration	48%	52%	56%	60%	62%	63%	64%
Croissance		9%	7%	8%	4%	2%	2%
Prix moyen /an USDm	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48
Marché US	3,7	4,2	4,7	5,3	5,8	6,2	6,6
Croissance		14,1%	12,6%	13,3%	9,0%	6,6%	7,0%
Marché mondial	6,9	7,8	8,7	9,4	10,2	10,9	11,8
Croissance		10%	13%	9%	8%	8%	8%

Source: Bryon, Garnier & Co estimations (2001)

Le marché global du diabète va continuer à progresser grâce aux nouveaux traitements qui vont rentrer sur le marché mais aussi au doublement du nombre de patients atteints de DNID d'ici 2025. Nous avons calculé un nombre de patients US de 21.4m à horizon 2006. La malnutrition et l'obésité dans les pays développés seront les principaux vecteurs de croissance du marché des antidiabétiques oraux. Nous anticipons une croissance annualisée de 9.4% sur la période 2000-2006, faisant du diabète l'un des marchés les plus attractifs du secteur pharmaceutique.

Comment se positionne GSK dans cet environnement ? La société développe des nouvelles indications et formulations pour l'*Avandia®* : dose fixe en combinaison avec la metformine, combinaison avec l'insuline et développement d'une forme pédiatrique. En conséquence, le management du cycle de vie de l'*Avandia®* devrait tirer la croissance des volumes du produit et donc augmenter les opportunités de marché. Nous attendons des ventes totales de £1.7Mds d'ici 2006. Cependant, comme expliqué précédemment la concurrence de la seconde génération d'insuline sensitizers va devenir de plus en plus forte. Leur *GI262570* pourrait bien être surpassé par les produits de Novo-Nordisk *NN622/NN2344* qui semblent plus efficaces. GSK n'est pas présente non plus sur les insulines inhalées et le plus important, c'est qu'elle ne possède aucun agoniste GLP-1 en développement, qui représente pourtant la voie de recherche la plus prometteuse. Au global nous ne sommes absolument pas convaincus de la pertinence de la stratégie de GSK sur le diabète.

Tableau 38: Produits en développement sur le diabète de type II

Produits	Phase clinique	Lancement estimé	Société	Commentaires
Insuline inhalée				
<i>Exubera®</i>	PIII	2002	Pfizer/Aventis/Inhale	Particules de poudre sèche. Courte durée d'action
<i>AIR (TM)</i>	PI	2007	Eli Lilly/Alkermes	Insuline inhalée de courte et longue durée d'action. Particules de poudre sèche
<i>NN1998</i>	PII	2006	Novo-Nordisk/Aradigm	Formulation liquide
Insuline orale				
<i>Oralin®</i>	PII/III	2005	Generex	Insuline absorbée via le plancher buccal
Insuline sensitizer (2ème génération)				
<i>GI262570</i>	PIII	2004	GSK	Agoniste PPAR (gamma & faible affinité alpha). Composé non thiazolidinedione. Diabète de type II
<i>NN622</i>	PII	2005	Novo-Nordisk	Agoniste PPAR (gamma & alpha). Diabète type II
<i>NN2344</i>	PII	2006	Novo-Nordisk	Agoniste PPAR. Diabète de types II
<i>EML 16336</i>	PII	2006	Merck KAaG	Agoniste PPAR. Diabète de types II
<i>AZ 242</i>	PII	2006	AstraZeneca	Agoniste PPAR (gamma & alpha). Diabète type II
<i>KRP 297</i>	PII	2006	Merck/Kyorin	Glitazone. Agoniste PPAR. Diabète de types II
Insulines				
<i>NN1215</i>	PI	2006/07	Novo-Nordisk	Insuline basale de longue durée d'action. Diabète de type I/II
<i>1964</i>	PII/III	2004/05	Aventis	Analogue de l'insuline de courte durée d'action. Diabète de type I/II
Agonistes GLP-1				
<i>NN2211</i>	PII	2005-06	Novo-Nordisk/Novartis	GLP-1, Forme injectable. Diabète de type II
<i>rGLP-1</i>	PII	2006	Restoragen	GLP-1 recombinant
<i>AC 2993</i>	PI/II	2006	Amylin pharm.	Exendin-4 synthétique. Stimule la sécrétion d'insuline.
<i>AC 2993-LAR</i>	PI	2007	Amylin pharm.	Formulation injectable de longue action de l'AC 2993
Agonistes β-3				
<i>GW427353</i>	PI	2006-07	GSK	Agoniste des récepteurs Bêta-3 adrénergiques. Diabète de type II
<i>SB418790</i>	PI	2006-07	GSK	Agoniste des récepteurs Bêta-3 adrénergiques. Diabète de type II
Autres				
<i>Dexlipotam</i>	PIIb/II	2005	Aventis	Activation de la pyruvate kinase. Augmente l'absorption de glucose. Diabète de type II
<i>EML 16257</i>	PII	2006	Merck KAaG	Sensitizer des cellules-Bêta. Diabète de type II
<i>AZD 7545</i>	PI		AstraZeneca	Inhibiteur des PDK. Diabète de type II
<i>Symlin</i>		NDA Dec 2000	Amylin pharm.	Version synthétique de l'amyline humaine. Diabète de type I/II
<i>Xenical®</i>		NDA	Roche	Diabète de type II
<i>NN 4201</i>	PI	2006/2007	Novo-Nordisk	Inhibiteur de la glycogen phosphorylase. Réduction du relargage de glucose hépatique. Diabète de type I/II

Source: Bryon, Garner & Co estimations (2001)

Table 39: Projections BG pour les antidiabétiques oraux

USD (Mds)	2000	2001 ^a	2002 ^e	2003 ^e	2004 ^e	2005 ^e	2006 ^e
Metformine (Biguanides)							
Glucophage® (BMS)	2314	2150	2000	1900	1750	1700	1650
Croissance	48,3%	-7,1%	-7,0%	-5,0%	-7,9%	-2,9%	-2,9%
Glucovance® (BMS)	195	550	800	900	950	950	900
Croissance		182%	45%	13%	6%	0%	-5%
Génériques de la metformine		150	280	475	625	685	700
Croissance			87%	70%	32%	10%	2%
Thiazolidinediones (Insuline sensitizer)							
Avandia® (GSK)	670	1306	1724	2035	2238	2395	2515
Croissance	408%	95%	32%	18%	10%	7%	5%
Actos® (Takeda/E Lilly)	540	860	1250	1450	1650	1850	2150
Croissance		59,3%	45,3%	16,0%	13,8%	12,1%	16,2%
Sulphonylurées (Sécrétagogues de l'insuline)							
Ozidia® (Pfizer)	280	300	320	345	365	370	365
Croissance	8,9%	7,1%	6,7%	7,8%	5,8%	1,4%	-1,4%
Amaryl® (Aventis)	332	417	480	518	544	489	416
Croissance	55,8%	25,7%	15,0%	8,0%	5,0%	-10,0%	-15,0%
Dérivés de l'acide benzoïque (Sécrétagogues de l'insuline)							
NovoNorm®/Prandin® (NovoNordisk)	130	159	178	192	202	210	217
Croissance	49,3%	22,0%	12,0%	8,0%	5,0%	4,0%	3,0%
Starlix® (Novartis)		30	50	70	90	110	130
Croissance			%	%	%	%	%
Inhibiteurs des alpha-glucosidases (réduisent la concentration de glucose en postprandial)							
Glucor® (Bayer)	274	295	310	320	330	340	350
Croissance	12,3%	7,7%	5,1%	3,2%	3,1%	3,0%	2,9%
Diastabol® (Pharmacia/Sanofi Synthelabo)	40	50	60	70	75	80	85
Croissance		25%	20%	17%	7%	7%	6%
Autres							
Autres SU, Génériques	2125	1500	1100	1000	950	900	850
Croissance		-29,4%	-26,7%	-9,1%	-5,0%	-5,3%	-5,6%
Nouveaux traitements							
					200	620	1250
Croissance						210%	102%
TOTAL (marché mondial)	6900	7737	8503	9205	9879	10590	11447
Croissance	13%	12%	10%	8%	7%	7%	8%

Source: Bryon, Garnier & Co estimations (2001)

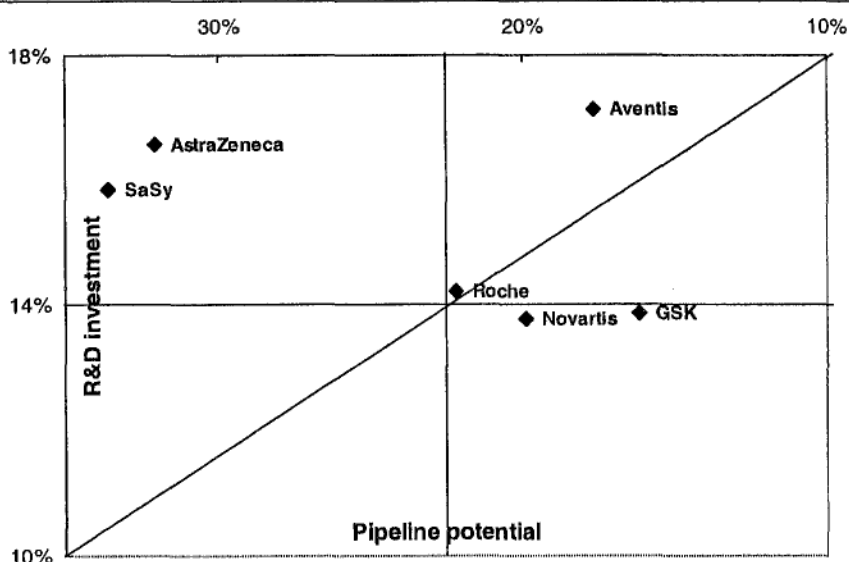
6. Un pipeline plus déprimé que jamais

6.1/ Une productivité de la R&D particulièrement faible

Lorsque l'on compare le pipeline des projets en fin de phase de développement (phase III) de GSK avec les autres laboratoires européens, on est particulièrement frappé par le manque criant de blockbusters. Ceci est d'autant plus inquiétant, que les projets intéressants sont risqués comme le *Factive®* (en raison des effets indésirables) et l'*Ariflo®* (nous avons de gros doutes sur son efficacité). Les autres projets en fin de développement concernent des produits avec un potentiel limité, généralement sous les 400m £. Dans le but d'évaluer ce pipeline afin de le comparer aux autres sociétés, nous avons considéré le ratio suivant: le potentiel de ventes cumulé des produits en phase III ou en cours d'homologation divisé par les ventes estimées pour 2001. GSK exprime le ratio le plus faible (16.2%) parmi les gros laboratoires européens (moyenne sectorielle de 23.6%). Nous avons ensuite considéré un deuxième ratio: les dépenses de R&D divisé par les ventes, qui exprime la capacité de la société à élaborer un futur pipeline. La encore GSK est particulièrement mal placée avec un niveau très bas d'investissements (inférieur à 13%).

Ci-dessous, nous avons élaboré un graphique qui compare ces deux ratios. Il en ressort que la position de GSK est la plus mauvaise du secteur. Alors que son pipeline est déjà très faible, ses investissements en R&D seront certainement insuffisants pour fournir des revenus futurs satisfaisants. Nous considérons ainsi, que la croissance de GSK ne sera pas soutenable au rythme actuel sur le moyen/long terme.

Graphique 37: Une très faible position R&D



Source: Bryant, Currier & Co estimations (2001)

Lorsque l'on se penche sur la productivité de la R&D, on observe une chute dramatique durant les trois-quatre dernières années. GSK investi plus de 2.5Mds £ chaque année en R&D, et en dépit de cette somme astronomique, l'*Ariflo®* est le seul produit qui ait un potentiel de ventes relativement élevé et on enregistre seulement 8 produits en phase III ou en cours d'enregistrement. Lorsque l'on compare GSK avec les 10 premières entreprises de biotechnologies américaines en terme de capitalisation boursière on peut ainsi démontrer aisément la faiblesse de la productivité R&D de GSK. En effet, l'ensemble de ces sociétés réunies ont investi en 2000 près de 2.5Mds \$, soit près de 40% de moins que GSK, pour un total de 18 produits en phase III ou en cours d'enregistrement avec plusieurs blockbusters potentiels (*Aranesp®*, *Filgrastim pegylé* ...).

Tableau 40: Comparaison du pipeline en phase avancée de GSK avec les 10 plus grosses biotechs américaines

	Capitalisation boursière (USD Mds)	Dépenses R&D en 2000 (USD m)	Produits en phase III ou en cours d'homologation	Indications	Intérêts
GlaxoSmithKline	168	3428	<i>Factive®</i> <i>Ariflo®</i> <i>Bexxar®</i> <i>Tafenoquine®</i> <i>GW433908</i> <i>GI262570</i> <i>Nabumetone Q®</i> <i>Dutasteride</i>	Quinolone MPOC/Asthme Lymphome Non-Hodgkinien Paludisme HIV Diabète de type II Anti-inflammatoire Hyperplasie prostatique	XX XX XX X XX XX X X
GlaxoSmithKline	168	3428	8 produits		XX
Amgen	62	850	<i>Aranesp®</i> <i>Abarelix</i> <i>Pegylated Filgrastim</i> KGF	Anémies (EPO) Cancer de la prostate Neutropénies Mucosites orales	XXX XX XXX XXX
Genentech	23,8	490	<i>Xanellm®</i> <i>Avastin®</i> <i>Tarceva®</i> <i>Tracleer®</i> <i>Xolair®</i>	Psoriasis Tumeurs solides Tumeurs solides Hypertension pulmonaire Allergies, asthme	XXX XXX XXX XX X
Immunex	10,8	127	NII		NII
Genzyme	9,7	170	<i>Fabrazyme®</i> <i>Aldurazyme®</i>	Syndrome de Fabry Mucopolysaccharidose	X X
Chiron	8,7	222	<i>Proleukine</i> <i>Tifacogin</i>	HIV Choc septique	X XXX
Biogen	8,4	303	<i>Amevive®</i>	Psoriasis	XXX
Medimmune	7,78	66	NII		NII
Idec Pharmaceuticals	7,84	69	<i>Zevalin®</i>	Lymphome Non-Hodgkinien	XXX
Gilead	5,4	132	<i>Viread®</i> <i>Adefovir</i>	HIV Hépatite B	XXX XXX
Imclone	4,31	57	<i>IMC-C225</i>	Tumeurs solides	XXX
Les 10 plus grosses biotechs US	149	2486	18 produits		XXX

Source: Bryan, Garnier & Co (2001)

Ce qu'il est important de noter c'est le nombre considérable d'échecs qui ont été annoncés depuis la fusion entre GlaxoWellcome et SmithKlineBeecham. On retiendra les plus importants: *Tranilast* (resténose), *Lotrafiban* (anticoagulant oral), *Eniluracil* (cancer) qui étaient tous des produits en phase III avec un potentiel cumulé de plus de 2Mds £, mais qui ont tous échoués ces 12 derniers mois. Le potentiel du pipeline en phase terminale a été réduit de plus de 40%. A ces différents échecs on peut rajouter le retrait particulièrement coûteux du *Lotronex®* (fin 2000 aux USA) et la performance commerciale décevante du *Relenza®*, qui étaient deux médicaments considérés comme des blockbusters potentiels.

Dans le but de diminuer ce taux d'échecs dans le futur, GSK a entrepris un plan de restructuration de ses activités de R&D en créant 6 CEDD (Centres of Excellence for Drug Discovery) qui doivent travailler comme des SBU (Small Business Unit). Chaque CEDD est autonome afin de développer un esprit entrepreneurial comparable à celui que l'on peut retrouver dans les mid-caps et les entreprises de biotechnologies. Avec ce type de structure GSK veut concilier deux grands modèles: le bénéfice de la taille mais en gardant la flexibilité et la capacité de réflexion d'une petite entreprise. Cependant, nous ne sommes absolument pas convaincus de l'efficacité immédiate d'une telle restructuration. GSK, ne va probablement pas assez loin dans sa transformation, là où un Roche, par exemple, a déjà cédé certaines de ses activités en créant des sociétés comme Actelion et Novuspharma.

En terme de R&D, les plus petites sociétés sont probablement beaucoup plus efficaces, plus réactives et flexibles car elles concentrent souvent toute leur énergie sur des projets bien spécifiques, permettant

ainsi une meilleure allocation des ressources. Le fait marquant est que, la majorité des meilleurs scientifiques travaillent maintenant dans ce genre de société, ce qui est un avantage considérable pour drainer l'innovation.

6.2/ Pas de lancement majeur en vue sur le moyen terme

Le pipeline à moyen terme ne comporte que 3 grands produits: Le *Bexxar®* qui est un produit de niche avec un potentiel limité, l'*Ariflo®* qui est produit pour traiter l'asthme/MPOC que nous considérons comme risqué et le *Factive®* qui est un antibiotique intéressant (fluoroquinolone) mais qui est menacé après la non « approvable letter » reçu de la FDA en décembre 2000.

Le *Bexxar®* est un anticorps monoclonal anti-CD20 développé par Corixa qui sera co-marketé avec GSK aux US. *Bexxar®* cible les antigènes CD20 sur les cellules cancéreuses (tumeurs malignes développées à partir de lymphocytes-B1) associées à un Lymphome Non-Hodgkinien (LNH) de bas grade, dans le but d'activer le système immunitaire (cellules NK, LT CD8, LT CD4, complément) contre elles. En plus de l'activité propre de l'anticorps monoclonal, est fixée sur la partie Fc de l'anticorps de l'iode-131, dont le but est de délivrer une dose radioactive létale sur les cellules cancéreuses. Grâce à la très haute spécificité de l'anticorps, cette dose est délivrée uniquement sur les cellules cancéreuses et non sur les cellules saines, entraînant de ce fait peu d'effets indésirables.

Selon l'OMS environ 4.5m de personnes souffrent d'un lymphome dans le monde et 300,000 décès sont enregistrés chaque année. Aux USA, 55,000 LNH sont diagnostiqués chaque année entraînant le décès de 26,000 personnes. En terme de fréquence et de nombre de décès, le LNH est actuellement classé en deuxième position parmi les cancers aux USA. Le nombre de personnes présentant un LNH devrait doubler dans les dix prochaines années.

Hormis la chimiothérapie classique, le traitement actuel le plus employé est le *Rituxan®* de Genentech, qui est présent sur le marché depuis plus de 3 ans aux USA avec des ventes de 450m\$. Commercialisé par Roche à l'extérieur des USA, le produit a généré des ventes de 150m CHF en 2000. Le *Bexxar®* sera indiqué pour les personnes qui sont réfractaires ou qui ont rechuté avec le *Rituxan®*. Le taux de réussite est de 70%. En effet, le mécanisme d'action dual du *Bexxar®* (avec l'iode-131) permet une efficacité extrêmement puissante par rapport au *Rituxan®*. Le produit expose un taux de réponse supérieur (81% vs. 52%) et un ralentissement de la progression de la pathologie supérieur à la chimiothérapie conventionnelle. Le *Bexxar®* est par ailleurs particulièrement bien supporté.

Un autre anticorps monoclonal anti-CD20, le *Zevalin®* de Schering AG, devrait aussi arriver sur le marché, ayant reçu une procédure d'homologation accélérée de la part de la FDA. En août 2000 la FDA a ordonné à Corixa de modifier certaines notifications dans le dépôt de dossier. Après un nouveau dépôt de dossier en septembre 2000, GSK espère que le *Bexxar®* sera approuvé d'ici la fin de l'année aux USA. GSK possède seulement les droits aux USA, Corixa possède les droits partout ailleurs dans le monde. Nous considérons que le pic de vente est limité pour atteindre 250m£ en raison de la très forte concurrence sur ce marché de niche qu'est le LNH.

Tableau 41: pipeline de GSK

Produits	Indications	Phase clinique	Commentaires
Anti-infectieux			
<i>Factive®</i>	Respiratoire, génito-urinaire	Filed	Fluoroquinolone. Lettre d'intention négative: oct 2000
270773	Sepsis	PII	Phospholipide anti-endotoxine (de Sepsicure)
<i>Tafenoquine</i>	Prophylaxie antipaludique (adultes)	PIII	8-aminoquinoline
275833	Prévention des sinusites chroniques	PI	Inhibiteur de la synthèse protéique bactérienne (BPSI)
GW433908	Infection HIV	PIII	Inhibiteur de protéase. Pro-drogue de l' <i>Agenerase®</i>
Métabolique			
<i>Repifermin</i>	Troubles abdominaux et colon irritable	PII	Facteur-2 de croissance des kératinocytes
GI181771	Obésité & prophylaxie calcul biliaire	PI	Agoniste des récepteurs CCK-A
GW427353	Diabète de type II & obésité	PI	Agoniste des récepteurs Bêta-3 adrénergiques
418790	Diabète de type II & obésité	PI	Agoniste des récepteurs Bêta-3 adrénergiques
GI262570	Diabète de type II	PIII	Agoniste PPAR gamma
273005	PAR, ostéoporeuse	PI	Antagoniste des récepteurs des ostéoclastes à la vitronectine
Neurologie & gastrointestinal			
GW273293	Epilepsie et troubles bipolaires	PII	Inhibiteur des canaux sodiques
GW406381	Anti-inflammatoire	PI	Inhibiteur des Cox-2 de 2 ^{ème} génération
GW468816	Migraine & sevrage tabagique	PI	Antagoniste des récepteurs de la glycine
204269	Epilepsie	PII	Anticonvulsant
271046	Troubles cognitifs	PI	Antagoniste des récepteurs 5HT6
641257	Reflux gastro-oesophagien	PI	Inhibiteur réversible de la pompe à protons
<i>Nabumetone Q®</i>	Anti-inflammatoire	PIII	AINS
Cardiovasculaire & urogénitale			
GW409544	Dyslipidémies	PI	Agoniste dual PPAR alpha/gamma
GW473178	Fibrillation auriculaire & thromboses	PI	Inhibiteur de la thrombine
GW501516	Dyslipidémies	PI	Agoniste PPAR
GW660511	Hypertension	PI	Inhibiteur ACE/NEP
GW223412	Incontinence urinaire & MPOC	PI	Antagoniste des tachykinines (NK3)
GW249417	Infarctus & choc septique	PI	Anticorps monoclonal anti-facteur IX
GW424323	Fibrillation auriculaire & infarctus	PI	Inhibiteur indirect de la thrombine
GW435495	Athérosclérose	PI	Inhibiteur de la Lp-PLA2
GW207266	Fibrillation auriculaire	PI	Antagoniste des récepteurs 5HT4
GW237376	Arythmies cardiaques	PII	Bloqueur des canaux potassiques-calciques
GW217242 (<i>Enrasentan</i>)	Insuffisance cardiaque congestive	PII	Antagoniste des récepteurs des cellules endothéliales
GI198745 (<i>Dutasteride</i>)	Hyperplasie bénigne de la prostate	PIII	Inhibiteur de la 5-alpha reductase
Oncologie			
GW572016	Tumeurs solides	PI	Inhibiteur dual des récepteurs Erb-B2 et EGFR
GW251353	Chémo-protection	PI	CXC chemokine
408075	Cancer colorectal (thérapie 2ème ligne)	PI	Pro-drogue (conjugaison de maytansine-anticorps mono)
596168	Tumeurs solides	PII	Inhibiteur sélectif de la RNA polymérase
Psychiatrie			
GW150013	Troubles anxieux	PII	Antagoniste des récepteurs CCK-B
GW597599	Dépression & anxiété	PII	Antagoniste des récepteurs NK1
243213	Dépression	PI	Antagoniste des récepteurs 5HT2c
659746 (<i>EMD68843</i> , Merck KgaA)	Dépression	PII	ISRS + agoniste partiel des récepteurs 5HT1a
GW320659	Hyperactivité chez l'enfant	PII	Inhibiteur de la recapture de noradrénaline
GW650250	Dépression	PII	Inhibiteur mixte de la recapture de monoamines
Respiratoire & Inflammation			
<i>Ariflo®</i>	Asthme / MPOC	PIII MPOC	Inhibiteur des PDE IV
GW328267	Asthme / MPOC	PI	Agoniste de l' adénosine A2
240563 (<i>mepolizumab</i>)	Asthme (épargneur de stéroïdes)	PII	Anticorps monoclonal anti-IL 5
683698	Asthme & PAR & colon irritable & SEP	PI	Antagoniste dual des alpha-4 intégrines (VLA4)
GW223412	Incontinence urinaire & MPOC	PI	Antagoniste des tachykinines (NK3)

Source: Bryau, Carnier & Co (2001)

L'**Ariflo®** est un inhibiteur des phosphodiesterases IV (PDE IV) utilisé pour le traitement de l'asthme et des MPOC. La majorité des projets de cette classe thérapeutique ont échoué dans le passé suite à des problèmes d'effets indésirables (nausées, vomissements, sécrétion d'acide gastrique et activité psychotrope). Ces effets indésirables ont surtout été observés sur la première génération d'inhibiteurs des PDE IV. **Ariflo®** comme le **Roflumilast** d'Altana sont des inhibiteurs des PDE IV de 2ème génération et ils possèdent un profil d'effets indésirables nettement supérieur. Alors que **Ariflo®** et **Roflumilast** sont des formes galéniques p.os, un troisième produit en développement est administré par voie inhalée (l'**Andolast** de Rottapharm). La forme galénique orale présente un avantage concurrentiel indéniable parce qu'elle est généralement corrélée avec une meilleure observance.

Les inhibiteurs des PDE IV sont vraiment prometteurs puisqu'ils sont à la fois: 1/ bronchodilatateurs (relaxation des muscles lisses) 2/ anti-inflammatoires via un effet immunomodulateur (inhibition des neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules LT, éosinophiles et cellules endothéliales). Par conséquence, ils peuvent être utilisés pour traiter l'asthme et les MPOC et représentent probablement la classe la plus attrayante sur le court terme.

Pour ce type de produit, le problème clé à résoudre est le lien entre l'inhibiteur et les PDE IV. En effet deux conformations de PDE IV catalytiquement actives co-existent. Une des conformations lie le **Rolipram** (inhibiteur expérimental de PDE IV) au site catalytique avec une très forte affinité (High Affinity Rolipram Binding Site, HARBS ou HPDE IV) et un deuxième site lie le **Rolipram** avec une faible affinité (Low Affinity Rolipram Binding Site, LARBS ou LPDE IV). Ces éléments sont critiques puisque l'effet thérapeutique semble corrélés avec une inhibition de l'LARBS alors que les effets indésirables sont reliés au site HARBS. L'index thérapeutique des inhibiteurs de PDE IV peut donc être amélioré en diminuant leur affinité pour le site HARBS mais en l'augmentant simultanément pour le site LARBS.

Ariflo® et **Roflumilast** augmentent l'index thérapeutique, mais nous pensons néanmoins que **Roflumilast** présente une efficacité supérieure. En effet, il est beaucoup plus puissant qu'**Ariflo®** pour réduire l'infiltration de cellules, le nombre total de protéines et les concentrations en TNF- α dans le liquide bronchoalvéolaire après une stimulation antigénique. Il est par ailleurs près de 310 fois plus puissant qu'**Ariflo®** pour inhiber l'induction de TNF- α via les LPS.

Nous envisageons des ventes d'**Ariflo®** de l'ordre de 500m £ d'ici 2006, même s'il semble moins efficace que le **Roflumilast**. Les études de phase III devront être complétées d'ici mi-2002 avec un dépôt de dossier anticipé pour le 2^{ème} trimestre 2002 et un lancement prévu mi-2003.

Le **Factive®** est un antibiotique clé du pipeline de GSK. C'est une fluoroquinolone avec un spectre d'action extrêmement large vers les bactéries Gram +. Il semble être une des quinolones les plus efficaces et a été déposé en décembre 1999 auprès de la FDA. GSK a reçu une lettre négative de la FDA pour homologuer le produit en décembre 2000. Cependant, on ne connaît pas les raisons déclinant la décision de la FDA mais si on considère les retraits récents du **Trovan®** de Pfizer (hépatotoxicité) et du **Raxar®** de GSK (cardiotoxicité) on peut imaginer que c'est suite à des problèmes de sécurité d'utilisation que le produit fut rejeté. Cette classe est d'ailleurs connue pour ses effets indésirables potentiels. Après ce rejet de la FDA, l'avenir du **Factive®** semble bien sombre et GSK a besoin de prouver que le **Factive®** expose un ratio bénéfice/risque important. Nous gardons néanmoins **Factive®** dans nos projections mais avec un potentiel de seulement 240m £ en 2006.

En dehors de ces trois produits, le pipeline de GSK en fin de développement n'est pas particulièrement attrayant: **Tafenoquine®** (paludisme), **NabumetoneQ®** (AINS) et le **Dutasteride** (hyperplasie prostatique) ne représentent pas de potentiels stratégiques; **GW433908** (HIV) qui est une pro-drogue de l'**Agenerase®** a un pic de ventes qui ne dépasse pas celui de l'**Agenerase®** (moins de 100m £); **GI262570** (diabète de type II) est encourageant à titre d'agoniste PPAR mais n'a pas pour le moment montré de résultats cliniques encourageants.

6.3/ Les projets existants sont encore loin et risqués

Le pipeline à plus long-terme de GSK est impressionnant et très diversifié. Il y-a actuellement 37 projets en phase I/II et certains d'entre eux semblent prometteurs mais sont encore très loin et la plupart du temps assez risqués. Beaucoup de projets peuvent notamment être trouvés en cardiovasculaire et en cancérologie, deux domaines où GSK a enregistré ses échecs les plus dramatiques ces dernières années. On considère par ailleurs que le nombre d'échecs sera encore important dans le futur au regard de l'inefficience de la R&D.

Nous avons déjà balayé les projets dans les domaines psychiatriques et respiratoires, mais nous allons décrire brièvement les autres projets développés sur l'infectiologie, les maladies cardiovasculaires, la cancérologie et en neurologie:

1/ Anti-infectieux: GR270773, produit acquis auprès de Sepsicure en février 2001 est une émulsion de phospholipides anti-endotoxines, indiquée dans le traitement du sepsis sévère. GR270773 lie et neutralise les endotoxines, réduisant ainsi la production de cytokines. Les cellules inflammatoires sont ainsi inactivées. L'expérience négative du *Xigris®* d'Eli Lilly nous laisse penser que le potentiel de ce genre de produit est limité.

2/ Maladies cardiovasculaires: les deux agonistes PPAR (GW409544 et GW501516) sont des produits très intéressants et ils représenteront une puissante alternative aux actuelles statines dans les 5-6 prochaines années parce que cette classe a un mécanisme d'action dual à la fois sur la glycémie mais aussi sur le taux de lipides. GSK possède une forte expérience dans ce domaine, ayant développé plusieurs composés comme le *GI262570*.

GW435495 est un inhibiteur de la Lp-PLA2 où on a de larges attentes. Il est prometteur après d'excellents résultats préliminaires mais ce projet est encore particulièrement précoce.

GW660511 (inhibiteur ACE/NEP) représente une nouvelle classe antihypertenseur du même type que le *Vanlev®* de Bristol-Myers Squibb (BMS). Cette classe est bien plus efficace que les actuels IEC grâce à leur double processus d'inhibition. Cependant, l'expérience de *Vanlev®* (nombreux retards) nous montre que ces composés sont assez risqués en raison d'œdèmes développés chez les patients traités.

GW249417 et GW424323 sont aussi très risqués car nous observons de nombreux échecs sur ce domaine thérapeutique en raison de multiples effets indésirables à titre de saignements ou par manque d'efficacité.

3/ Neurologie: GW406381 est un inhibiteur de 2^{ème} génération des COX-2 qui sera prometteur s'il arrive à prouver son innocuité cardiovasculaire. Il a été observé des infarctus du myocarde avec les médicaments existants de cette classe, le *Vioxx®* de Merck et le *Celebrex®* de Pfizer. Les autres projets en neurologie nous semblent moins intéressants.

4/ Oncologie: le produit le plus prometteur est certainement le *596168* car c'est le représentant d'une nouvelle classe de produits en cancérologie, les inhibiteurs sélectifs de l'ARN polymérase. Ce projet ouvre de nouvelles voies thérapeutiques car les ARN polymérase sont ubiquitaires. Un grand nombre de tumeurs solides pourraient être traitées grâce à l'absence de spécificité mais de nombreux effets indésirables pourraient être observés. Ces produits sont généralement utilisés comme anti-viraux.

GW572016 (Erb-B2 et EGFR inhibiteurs) est intéressant car c'est un inhibiteur du signal de transduction mais l'échec de l'*Erbitux®* d'Imclone a jeté le doute sur cette nouvelle classe de produits anti-cancéreux.

7. La croissance externe: une tâche pas si facile

7.1/ Evaluation des opérations réalisées depuis la fusion

Nous estimons qu'une société de cette taille nécessite au moins de lancer chaque année un à deux blockbusters pour soutenir le profil de croissance « top-line » pour rester en ligne avec la moyenne sectorielle. Organiquement GSK ne sera pas capable d'assurer un tel niveau deancements et d'ici 2003 le profil « top-line » va devenir particulièrement inquiétant. La seule solution consiste dans le rachat de produits ou de signatures d'accords de co-marketing avec d'autres laboratoires.

Quand la fusion est devenue réalité, le management de GSK avait fait de l'acquisition de produits ou le développement de partenariats sa priorité numéro 1. Moins d'un an après la fusion, très peu de deals ont été signés. L'antidépresseur acquis au près de Merck KGaA (EMD-68843) est le projet plus avancé des opérations réalisées alors qu'il ne devrait pas être lancé avant 2005. Le capteur d'endotoxine est le deuxième produit acquis en phase II/III mais on considère que le pic de ventes est relativement limité. La récente JV signée avec Shionogi est basée sur quatre produits, trois sont en phase II au Japon (HIV, Alzheimer et démence vasculaire, AVC) et un est prévu pour rentrer en phase I (AVC) au 4^{ème} trimestre 2001. Le dernier accord signé, avec Tanabe repose uniquement sur des produits en phase de développement pré-clinique.

Tableau 42: Deals et produits acquis depuis fin 2000

Société	Produits	Indications	Phase clinique
Merck KGaA SSRI/5HT	Agoniste partiel ISRS/5HT1a	Dépression	Phase II/III
Sepsicure	Capteur d'endotoxines	Sepsis	Phase II/III
Shionogi JV*	4 composés	HIV + SNC	Phase II/I
HGS	Keratinocyte GF-2	Colon Irritable etc.	Phase II
Taiho	Inhibiteur de l'ARN polymérase	Cancer	Phase II
Tanabe	Antagoniste dual des alpha-4 intégrines	Asthme, PAR, SEP, colon irritable	Phase I
NeuroSearch	Inhibiteur de la recapture de 5HT/NA/DA	Dépression	Phase II
Asahi	Agoniste des récepteurs β-3 adrénergiques	Obésité/diabète	Phase I
Yuhan	Inhibiteur réversible de la pompe à protons	Reflux gastro-oesophagiens	Phase I
Zambon	Inhibiteur des ACE/NEP	Hypertension artérielle	Phase I
Neurocrine Biosciences	Antagonistes des corticotropines RF	SNC + maladies GI	Phase I
Tanabe**	Divers	SNC + urologie + Diabetes	Découverte
Cytokinetics	Kinesines anti-mitotiques	Cancer	Découverte

* Lettre d'intention annoncée en juillet 2001

** Lettre d'intention annoncée en septembre 2001

Source: Bryan, Garnier & Co (2001)

Dans le même temps nous pensons que GSK a manqué plusieurs opportunités corporate. Des projets comme le CDP870 de Celltech pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde qui a finalement trouvé un accord avec Pharmacia ou encore l'ET-743 de Zeltia licencié à Johnson & Johnson sont deux des produits les plus prometteurs qui ont échappé à GSK. L'acquisition de BASF Pharmaceuticals qui possédait le D2E7, développé sur la polyarthrite rhumatoïde (PAR) a été réalisée par Abbott, pendant que Dupont vendait sa branche pharma à BMS. Tous ces exemples récents nous montrent que jusqu'à présent GSK a été incapable de signer des deals majeurs en dépit des commentaires contraires du management.

7.2/ Les opportunités d'achat ou de partenariats sont limitées

Nous avons considéré deux scénarii qui pourraient offrir un niveau de croissance satisfaisant (entre 6 et 7% d'ici 2005-2006):

1/ le lancement d'un méga blockbuster (6Mds £) d'ici 2003, ce qui nous semble très improbable. Un des seul produits en pipeline actuellement capable de répondre à ces attentes est le Crestor®

d'AstraZeneca, qui est une superstatine avec un pic de ventes de USD 5Mds. Cependant, AstraZeneca a décidé de le marketer seul.

Tableau 43: Scénarii de croissance externe

	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e	2006e
Projections BG des ventes	20463	22238	23411	24087	24566	25003
<i>Croissance</i>	13,2%	8,7%	5,3%	2,9%	2,0%	1,8%
1er scénario	0	0	280	1150	2300	3600
Projections des ventes	20463	22238	23691	25237	26866	28603
<i>Croissance</i>	13,2%	8,7%	6,5%	6,5%	6,5%	6,5%
2ème scénario	0	0	150	600	1300	2100
	0	0	0	150	600	1300
Projections des ventes	20463	22238	23561	24837	26466	28403
<i>Croissance</i>	13,2%	8,7%	5,9%	5,4%	6,6%	7,3%

1er scénario = lancement d'un blockbuster d'au moins £ 6Mds en 2003

2ème scénario = lancement de deux blockbusters d'au moins £ 3Mds en

2003 et 2004

Source: Bryan, Garnier & Co estimations (2001)

2/ le lancement d'un blockbuster de 3Mds £ en 2003 et d'un deuxième similaire en 2004. Ceci serait un grand défi pour trouver ces deux produits mais ce n'est pas impossible. La très faible activité corporate de GSK jusqu'à présent n'est pas là pour rassurer. De plus, la majorité des produits les plus intéressants en pipeline se trouvent auprès des sociétés de biotechs. Ces sociétés sont pour l'essentiel centrées sur deux grands domaines thérapeutiques à savoir la cancérologie et le cardiovasculaire... ou justement GSK est le plus mal placé. Ceci se traduit par le fait que GSK n'est pas un partenaire de choix pour ces sociétés malgré l'imposante force commerciale de GSK.

Tableau 44: Quelques projets en développement sur la cancérologie et le domaine cardiovasculaire

Produits	Sociétés	Indications
Oncologie		
Canvaxin	Cancer Vax Corporation	Vaccin pour le traitement post chirurgical des patients avec un mélanome en phase III et IV
CeaVac	Titan Pharma	Anticorps monoclonal utilise pour traiter le cancer du poumon et colorectal
Genasense	Genta Incorporated	Antisens anti-Bcl-2: mélanome, leucémies, myélome multiple, seins, poumons, gastro-intestinal...
RSR13	Allos Therapeutics	Métastases cérébrales
SRL172	SR Pharma PLC	Immunothérapie pour le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)
Xcytrin	Pharmacyclics	Métastases cérébrales (texaphyrine)
Cardiovasculaire		
Héparine orale	Emisphere technologies	Thromboses: prévention TVP après chirurgie de remplacement de la hanche
Ranolazine	CV Therapeutics/Innovex	Angor: Inhibiteur de la pFOX (oxydation partielle des acides gras)
Ezetimibe	Merck&Co, Schering Plough	Inhibiteur de l'absorption de cholestérol, PIII
Ezetimibe/Simvastatine	Merck&Co, Schering Plough	Inhibiteur de l'absorption de cholestérol + statine, PIII
Avatimibe	Pfizer	Inhibiteur de l'ACAT
Pitavastatine	Novartis	Statine, PII
Implitapide	Bayer	Inhibiteur de la protéine de transport « Microsomal triglycéride », PIII

Source: Bryan, Garnier & Co (2001)

GSK pourrait donc chercher des acquisitions dans ces deux domaines thérapeutiques, particulièrement prometteurs. Des acquisitions se traduiraient par une augmentation des frais SG&A et donc une érosion des marges. Nous avons parcouru les produits en phase II/III en cancérologie et sur le cardiovasculaire qui pourraient être des cibles de choix pour GSK. En terme de potentiel nous avons retenu une douzaine d'entre eux qui sont développés dans le tableau précédent. Si on exclut les projets détenus par les grosses sociétés pharma nous trouvons moins de dix opportunités envisageables pour GSK, ce qui est particulièrement faible, laissant peu de marge d'erreur. En effet, nous pensons qu'il va devenir de plus en plus difficile pour GSK de développer des partenariats avec ces sociétés de

biotechnologies sur des projets avancés. La plupart de ces sociétés développent des accords de développement avec des grosses sociétés pharma généralement en phase précoce de développement et très peu de projets vont jusqu'en phase II/III sans avoir trouvé un ou des partenaires.

Une autre solution pour GSK est l'acquisition d'une entité complète d'une société pharma. Une nouvelle méga-fusion est impensable sur le court-terme et aurait très peu de sens alors même que la fusion n'est pas encore terminée, mais une petite acquisition pourrait être envisageable. Nous avons recherché des sociétés susceptibles de se désinvestir de leur branche pharma et des sociétés spécialisées sur un domaine thérapeutique dynamique. Nous n'avons cependant pas trouvé de réelles synergies avec ces groupes et GSK (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 45: Opportunités sur la pharma en Europe

EUR	Ventes Pharma 2000	% branche pharma	Résultat opérationnel	Capitalisation boursière	Produits Intéressants	Pipeline (fin de développement)
Solvay	1,55Mds (+15%)	17%	134m	4,6Mds	<i>Floxyfral</i> ® 271m +19%	<i>Cilansetron</i> PIII (colon irritable) <i>DU127090</i> PII (Psychoses, parkinson)
Bayer	6,14Mds	20%	1047m	22,3Mds	<i>Adalate</i> ® 1,15Mds +13% <i>Ciflox</i> ® 1,75Mds +18%	<i>Vardenafil</i> PIII (impuissance) <i>Replnotan</i> PIII (AVC) <i>Faropenem</i> PIII (antibiotique)
Akzo Nobel	3,8Mds (+35,7%)	27%	700m	12,34Mds	<i>Norset</i> ® 414m +58%	<i>Ariza</i> ® (dépression), lancement en 2002
Altana	1,27Mds (+ 22,6%)	66%	217m (Profits avant taxes) 7,2Mds		<i>Inipomp</i> ® 420m +52,7%	<i>Ciclesonide</i> PIII (asthme) <i>Roflumilast</i> PIII (asthme, MPOC)
Lundbeck	755m (+41%)	100%	104m	5,14Mds	<i>Seropram</i> ® 620m	<i>Escitalopram</i> (NDA) <i>Etilevodopa</i> PIII (Parkinson) <i>Rasagiline</i> PIII (Parkinson)
Novo-Nordisk	2,8Mds (+27%)	100%	647m	15,15Mds	<i>NovoSeven</i> ® 305m +73% <i>Insulines</i> 1813m +22,1%	<i>NN 2211</i> PII (diabète) <i>NN 1998</i> PII (diabète)

Sources: Bryan, Garner & Co (2001)

1/ **Solvay pharma**, n'apporterait que très peu de valeur ajoutée pour GSK. Le portefeuille est vieillissant, le pipeline faible et ne comporte aucun blockbuster.

2/ **Bayer** pourrait être une des meilleures cibles en Europe pour GSK après le retrait de son médicament phare le *Baycol*®/*Staltor*® du marché en août 2001. Le pipeline de Bayer est attrayant avec trois produits en phase III dont un à deux blockbuster potentiels. Malheureusement les dernières déclarations du management insistent sur le fait que Bayer veut garder sa division pharma ou au mieux développerait une joint-venture avec un laboratoire de taille moyenne, éliminant de ce fait GSK de tout rapprochement.

3/ **Le portefeuille d'Akzo-Nobel** est centré sur la dépression avec le *Norset*® et son prochain lancement sera encore un antidépresseur (*Ariza*®). GSK est déjà très actif sur ce domaine et ne présenterait guère d'intérêt dans une telle acquisition.

4/ **Altana**, pourrait renforcer le portefeuille de GSK sur sa franchise gastro-intestinale grâce à l'*Inipomp*® mais son pipeline possède des produits identiques à ceux de GSK ou tout du moins qui se retrouvent en concurrence.

5/ **Lundbeck** enregistre une croissance « top-line » impressionnante mais comme pour Akzo-Nobel à la fois son portefeuille (*Seropram®*) et son pipeline sont centrés sur le traitement de la dépression, ne faisant de Lundbeck une acquisition stratégique pour GSK.

6/ **Novo-Nordisk** pourrait probablement être la cible la plus intéressante où les synergies seraient les plus nombreuses avec GSK. Les deux sociétés sont complémentaires avec leurs franchises antidiabétiques respectives. Novo-Nordisk est le leader des insulines et commercialise aussi le *Prandin®/NovoNorm®* qui est synergique avec l'*Avandia®*. Le *NovoSeven®* possède par ailleurs un potentiel considérable. Les pipelines sont aussi complémentaires entre les deux sociétés, Novo-Nordisk développant des produits antidiabétiques différents de GSK, notamment un agoniste GLP-1 et une insuline par voie inhalée. Le business de Novo-Nordisk sur les substituts hormonaux et les hormones de croissance comblerait un vide chez GSK. Cette acquisition coûterait à GSK au moins EUR 20Mds. Malgré une acquisition de ce type cela semble encore insuffisant pour stimuler énergiquement le top-line de GSK, les ventes totales de Novo-Nordisk en 2000 (EUR 2.8Mds) étant pratiquement identiques à celles du *Deroxat®* seul (EUR 2.5Mds)! Cela résume ainsi la difficulté que GSK a et aura à faire dans le futur.

L'exemple de GSK est significatif de l'impasse dans laquelle se trouve le secteur. Choisir entre la méga-fusion et offrir toute la panoplie de la thérapeutique ou rester avec une taille plus modeste centrée sur quelques domaines thérapeutiques offrant plus de flexibilité mais aussi plus de risques. S'il devient très difficile pour des sociétés comme GSK de trouver des relais de croissance, leur exposition sur de multiples domaines thérapeutiques les protègent en diversifiant le risque. Ce qui est sûr c'est que si GSK n'arrive pas à acquérir des produits il lui sera quasiment indispensable de fusionner avec un autre laboratoire sinon on risque d'avoir le même syndrome que Roche, c'est à dire des années récurrentes sans croissance ou voire même en déclin.

8. Synthèse des résultats

- Après avoir étudié la situation de GlaxoSmithKline, nous pensons qu'il lui sera impossible de maintenir des taux de croissance en ligne avec la moyenne sectorielle sur les quatre prochaines années. Après la publication de résultats particulièrement bons pour sa première année d'existence, dûs notamment à un levier marketing particulièrement efficace, le rythme de la croissance va inexorablement s'éroder. GSK manque cruellement de relais de croissance à la fois en interne et en externe: le pipeline en phase terminale est extrêmement faible et les actions menées par le groupe en terme de signatures de partenariats et d'acquisitions de produits ont été très décevantes jusqu'à présent.
- Les synergies dégagées suite à la fusion, sur la période 2000-2004 aideront à réduire le coût des ventes de 1% et les frais généraux et administratifs de 2%, contribuant ainsi à améliorer significativement le résultat opérationnel. Cependant, si on se projette dans le futur, GSK qui a déjà les meilleurs niveaux de marge sur le secteur en Europe, pourrait difficilement encore l'améliorer.
- Le portefeuille de produits est bien diversifié mais toutes les tentatives pour élargir les compétences vers de nouveaux domaines thérapeutiques ont échoué. La plupart des derniers lancements ont été des échecs: le *Relenza®* pour traiter la grippe, qui était pourtant considéré comme un blockbuster potentiel, nous citerons aussi le terrible échec du *Lotronex®* qui a été finalement retiré du marché. Les nouveaux produits intéressants récemment lancés (en 1998) regroupent l'*Avandia®* et l'*Advair®/Seretide®* ainsi que le *Trizivir®*, sur le marché depuis 2000. Malheureusement sur ces domaines, le pipeline ne viendra pas soutenir les franchises.
- Avec AstraZeneca, GSK est le laboratoire européen le plus exposé à la menace des génériques. Sur la période 2002-2007, plusieurs produits clés de GSK pourraient voir entrer des génériques sur le marché américain dont: *Deroxat®*, *Augmentin®* et *Wellbutrin®*. Ces trois produits représentent près de 23% des ventes de la branche « pharmacie » de GSK.
- Nous sommes principalement inquiets par le très faible niveau des frais R&D associé dans le même temps par une chute de la productivité de la recherche, alors que le groupe investit chaque année des milliards de dollars. Le potentiel du pipeline ne peut venir compenser la perte entraînée par l'entrée de génériques. GSK devrait plus détruire que créer de la valeur au cours des cinq prochaines années. En effet, le potentiel du pipeline en fin de phase de développement clinique (phase III) ne représente environ que 16% des ventes 2001°.
- Ces groupes gigantesques ne sont vraisemblablement pas adaptés pour un management efficace des structures R&D, et nous pensons qu'ils pourraient dans le futur devenir de simples réseaux marketing. Ceci entraînerait bien évidemment une profonde dévalorisation de ces groupes, la valeur étant concentrée dans la recherche et développement.
- La croissance externe sera très difficile pour GSK. Les partenariats qui ont été signés jusqu'à présent, ne sont pas suffisants pour compenser la perte qui sera entraînée par les génériques. L'acquisition d'un grand produit (blockbuster) ou même d'un laboratoire ne sera pas suffisante pour combler la forte décélération de la croissance que nous anticipons après 2002.

9. Recommandations

9.1/ Recommandations pour GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline se retrouve dans une situation où le sort de l'*Augmentin®*, du *Deroxat®* et du *Wellbutrin®* est entre les mains de la justice américaine. Les procès contre les laboratoires de génériques étant perdus dans 75-80% des cas il est pratiquement assuré que GSK va perdre ses produits.

Plusieurs recommandations peuvent alors s'appliquer pour GSK:

1/ Réorganiser sa R&D, car la recherche est la seule source de création de valeur possible pour un laboratoire. Le découplage en plusieurs sous unités est un point de départ selon nous, reprenant le modèle des biotechnologies. Ceci n'est malheureusement pas encore la panacée, la recherche de GSK restant toujours autant aléatoire. Une des solutions pourrait être une refondation complète du laboratoire, le scindant en des domaines thérapeutiques (genre business unit) complètement indépendantes avec leur propre centre de recherche. La valorisation de la société passera alors par une valorisation domaine thérapeutique par domaine thérapeutique ou certaines « business unit » seront plus valorisées, comme la cancérologie. Cette situation reconstituera au sein du groupe une multitude de biotechs mais avec une très forte puissance financière.

Externaliser complètement la recherche de GSK peut aussi être envisagé, mais il en résulterait une valorisation pratiquement deux fois moins importante pour GSK, ce qui ne semble pas envisageable pour les actionnaires.

2/ Développer des accords de partenariats avec de nombreuses sociétés de biotechnologies à un stade précoce du développement du médicament nous semble nettement plus attractif. Ces accords devront être déployés dans divers domaines thérapeutiques et plus spécifiquement sur la cancérologie et la cardiologie, deux domaines qui seront en très forte croissance et où GSK est particulièrement mal positionnée. Ces partenariats doivent être développés à une phase très précoce du développement clinique du médicament. Seul des liens très intimes entre la ou les biotechs et GSK peuvent permettre de créer des « deals », car ces sociétés de biotechnologies doivent être avant tout rassurées. Si GSK continue à croire qu'en apportant uniquement une grosse somme d'argent est nécessaire pour acquérir des produits ou signer des accords, ils ne vont pas réussir à renforcer leur pipeline. Il faut que GSK développe des synergies avec sa R&D et la R&D des biotechs, car les biotechs, outre le partenaire financier, elles recherchent aussi à acquérir des compétences et une expérience auprès des grosses sociétés pharmaceutiques. Toute la difficulté de GSK est là, c'est que possédant une R&D défaillante, elle n'est pas attractive pour une biotech.

3/ La réorganisation de sa R&D doit donc aussi passer par un recrutement de chercheurs compétents, qui ont bien souvent déserté ces grosses sociétés pour se tourner vers les biotechs où les rémunérations sont très attractives (intérêts, stocks options etc...). La consolidation récente des biotechs, peut justement être une magnifique opportunité pour GSK d'améliorer son image et essayer d'attirer les meilleurs chercheurs.

4/ On conseillera à GSK de ne pas fusionner avec une autre société, évitant ainsi d'amplifier les problèmes de R&D. Seule une société comme Novo-Nordisk nous semble intéressante pour GSK car en étant essentiellement centrée sur le diabète elle peut être considérée comme une business unit. Cette acquisition viendrait renforcer le pôle d'expertise diabète de GSK. On a vu que GSK, ne possédait pas d'agonistes GLP-1 et d'insuline en portefeuille, ce que Novo-Nordisk possède. Le diabète étant un des marchés représentant un des plus forts potentiels de croissance. On conseille à GSK de ne pas se rapprocher de Bayer, qui possède un portefeuille vieillissant où le principal produit, le *Cipro®* va voir entrer la concurrence des génériques fin 2003 aux USA. Le produit le plus important de Bayer en pipeline, le *Levitra®* prend beaucoup de retard.

5/ Il nous semble judicieux pour GSK de racheter des produits en cours de vente par d'autres laboratoires comme dans le cas de la fusion Pharmacia/Pfizer. On pense que Pfizer va être obligé de vendre un de ses produits pour traiter l'incontinence urinaire. On conseille à GSK d'être absolument sur la liste d'acheteur, car les acquisitions de produits sont de plus en plus rares.

6/ Une réorganisation complète de la force de vente est nécessaire. Il est inutile de déployer des forces de ventes considérables sans promouvoir de l'innovation. GSK possède actuellement 17,000 visiteurs médicaux en Europe et aux USA. On pense que cette force de vente est beaucoup trop importante au regard du nombre de produits en développement. Sans modifier la structure de coûts, il serait préférable de contacter des chercheurs de qualité plutôt que de financer des visiteurs médicaux inutiles. La force de vente a besoin de se spécialiser sur un domaine thérapeutique afin d'être compétente devant les médecins.

7/ Il faut aussi que GSK redéveloppe un véritable marketing de l'innovation et non pas un marketing « business to consumer ». GSK doit réorienter sa communication auprès de son principal client qui reste le médecin même si les campagnes Direct To Consumer sont toujours un outil marketing de poids aux USA. GSK a tendance à oublier que son client est médecin ! Mieux former les visiteurs médicaux et augmenter le service auprès des médecins en réorientant le discours vers une position plus médicale, nous paraît indispensable pour GSK. Les médecins ne pouvant plus recevoir les visiteurs médicaux, il faut réorganiser les rencontres. Diminuer le nombre de « call » auprès des médecins, arrêter de se comparer par rapport aux autres laboratoires mais mettre en avant les études cliniques et surtout montrer et prouver aux médecins quelles sont les attentes des patients. Les médecins ne veulent pas entendre parler de compétitions entre les laboratoires mais bien de l'intérêt du patient. GSK est actuellement dans une logique de marketing « mass market » et a oublié que les attentes des médecins c'est avant tout de l'information et de l'innovation.

8/ La situation brevetaire de la majeure partie de ses médicaments doit être clarifiée afin de diminuer le flou entourant beaucoup de brevets secondaires. GSK doit arrêter de déposer des dizaines de brevets comme elle l'a fait sur le *Deroxat*® dans le but de repousser les génériques, en utilisant des artifices juridiques. Un laboratoire pharmaceutique n'est pas un cabinet d'avocats!

9.2/ Recommandations pour les investisseurs

1/ Il faut vendre ses titres GSK, car la société ne pourra pas être en ligne avec la croissance du secteur. Selon nous, GSK ne peut pas rivaliser avec les meilleurs du secteur. Notre vision fondamentalement négative de l'avenir de la société n'est pas compatible avec le prix actuel de l'action. En terme d'EV/ventes 2001°, GSK présente une prime de 20% par rapport aux comparables Européennes, et notre calcul théorique de la valeur de l'action, utilisant les méthodes DCF et EVA®, est de GBp 1,490 représentant ainsi un potentiel de baisse de 20% sur la base des cours actuels.

2/ Se positionner sur des sociétés plus flexibles, avec une recherche efficace et un marketing beaucoup plus orienté « médicament » et non pas grande consommation. On pense à Novartis qui nous semble la mieux positionnée sur tous ces aspects.

3/ Etre d'une manière générale extrêmement prudent dans ces choix d'investissements sur la pharmacie. La menace générique est passée, présente et sera d'autant plus forte au cours des cinq prochaines années.

En conclusion, les défis à relever sont nombreux pour les laboratoires pharmaceutiques et GSK ne semble pas la mieux armée pour y répondre. Nos recommandations seront très longues à mettre en place, car l'inertie de la pharmacie est forte. Ceci n'est donc pas très rassurant pour GSK. Le management actuel osera-t-il complètement modifier la culture et la structure de sa société ? Les très fortes personnalités et le pouvoir de chaque dirigeant nous font malheureusement pencher en faveur du non.

10. Prévisions financières

Tableau 46: Compte de résultats prévisionnel

Compte de résultats	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e
Revenues	18079	20463	22238	23411	24087	24566
% Growth as reported	7,6%	13,2%	8,7%	5,3%	2,9%	2,0%
% Organic growth (e)	7,6%	13,2%	8,7%	5,3%	2,9%	2,0%
Cost of good sold (adjusted)	3811,0	4310,1	4550,0	4716,3	4817,4	4913,2
Of which: depreciation (adjusted)	626,0	650,8	670,3	690,4	711,2	732,5
Net other operating costs	8968,0	9826,9	10761,1	11258,1	11492,5	11709,8
Adjusted Operating Income	5300,0	6325,9	6927,0	7436,7	7777,2	7943,1
% Growth	10,0%	19,4%	9,5%	7,4%	4,6%	2,1%
Net interests	-182,0	-116,4	-42,5	80,7	229,5	370,6
Of which: interests paid on debt	317,0	268,1	235,0	194,3	155,5	124,4
Associates	209,0	166,0	162,7	159,4	156,2	153,1
Tax	1454,0	1703,0	1850,0	2005,0	2110,0	2180,0
Net income (as reported)	3873,0	4672,6	5197,2	5671,8	6052,9	6286,9
Minority interests	-176,0	-159,0	-167,0	-175,3	-180,6	-186,0
Net exceptional items	457,0	-720,0	-464,0	-249,0	0,0	0,0
Earnings	4154,0	3793,6	4566,3	5247,5	5872,4	6100,9
% Growth	45,3%	-8,7%	20,4%	14,9%	11,9%	3,9%
EBDITA	5926	6977	7597	8127	8488	8676
As a % of sales	32,8%	34,1%	34,2%	34,7%	35,2%	35,3%
NOPLAT	4103	4869	5371	5815	6168	6379
As a % of average capital employed	29,7%	31,9%	32,2%	31,5%	29,9%	27,6%

Source: Société, Bryan Garner & Co estimations (2001)

Tableau 47: Tableau des flux

Cash-flow	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e
Operating profits	5300,0	6325,9	6927,0	7436,7	7777,2	7943,1
Depreciation (adjusted)	626,0	650,8	670,3	690,4	711,2	732,5
Operating cash flow	5926,0	6976,8	7597,4	8127,1	8488,3	8675,6
Adjusted taxes	1446,6	1689,7	1818,4	1942,3	2010,3	2045,1
Change in working capital	-565,0	-1,7	-3,7	-5,8	10,3	29,2
Capital expenditure	1656,0	960,5	989,3	1019,0	1049,5	1081,0
Net operating FCF	3388,4	4328,3	4793,3	5171,7	5418,2	5520,3
Dividend paid	2097,0	2306,7	2537,4	2791,1	3070,2	3377,2

Source: Company data, Bryan Garnier & Co estimations (2001)

Tableau 48: Bilan consolidé de GSK

Bilan consolidé	2000	2001e	2002e	2003e	2004e	2005e
Goodwill						
Net of amortisation	170,0	175,1	180,4	185,8	191,3	197,1
Intangible assets	1136,0	1170,1	1205,2	1241,3	1278,6	1316,9
Associates & I/t financial investments						
At book value	2544,0	2620,3	2698,9	2779,9	2863,3	2949,2
Tangible assets	6642,0	6841,3	7046,5	7257,9	7475,6	7699,9
Working capital	730,0	728,3	724,6	718,8	729,1	758,3
Total financial debt	4032	3629	3084	2468	1974	1579
Short term debt	2281,0	2052,9	1745,0	1396,0	1116,8	893,4
Long term debt	1751,0	1575,9	1339,5	1071,6	857,3	685,8
Net financial debt (inc. leases)	440,0	-863,3	-2707,3	-4977,5	-7559,4	-10023,5
Total provisions	1657,0	1706,7	1757,9	1810,6	1865,0	1920,9
Equity	7711,0	9197,9	11226,8	13683,2	16485,3	19209,0
Minority interest	1244,0	1318,6	1397,8	1481,6	1555,7	1617,9
Adjusted shareholders' funds	8785,0	10341,4	12444,2	14979,0	17849,7	20629,9
Financial gearing	5%	-8%	-21%	-33%	-42%	-48%
Adjusted financial gearing	5%	-8%	-22%	-33%	-42%	-49%
Capital employed	14644	15852	17467	19443	21880	24327
Average capital employed	13821	15248	16659	18455	20662	23104

Source: Société, Bryan Garnier & Co estimations (2001)

THESE SOUTENUE PAR: LOIC GONNET

TITRE: Une analyse prospective du marché international du médicament: un exemple appliqué au laboratoire GlaxoSmithKline

CONCLUSION

Par ce travail, j'ai voulu montrer les évolutions des secteurs industriels pharmaceutiques Européen et Américain et quels en étaient les facteurs clés de succès. Suite aux nombreuses fusions des années 90, ces secteurs se trouvent confronter à de nouvelles difficultés. En effet, comment l'industrie peut elle résoudre son problème d'inefficience de sa R&D ?

A juste titre, GlaxoSmithKline (GSK) nous semble être un excellent cas. Moins d'un an après la fusion entre Glaxo Wellcome et SmithKline on retrouve un groupe au futur incertain. L'équation est pourtant simple mais sa résolution particulièrement complexe pour le groupe. Le problème de base est: comment maintenir une croissance long-terme en ligne avec les attentes des investisseurs ?

Les laboratoires pharmaceutiques, ayant connu une période faste se retrouvent maintenant en période de transition. On a d'un côté le pipeline des laboratoires qui se réduit comme peau de chagrin pour certains (exemple de GSK) et de l'autre une pression juridique et politique de plus en plus forte sur le portefeuille de produits.

Les génériques accentuent cette très forte pression, et outre GSK qui est particulièrement exposé à cette menace, c'est l'ensemble du secteur qui pourrait en souffrir. Rien qu'aux US, nous estimons que la menace générique à horizon 2007 représente près de \$50Mds de ventes.

Quels vont être alors les moyens retenus par les laboratoires pour répondre à cette nouvelle donne. On pense bien sûr aux fusions, afin de diluer le risque générique et d'augmenter les synergies tant au niveau de la R&D que du marketing. Cet été, le leader mondial, Pfizer en a donné le signal annonçant une nouvelle fusion avec son homologue américain Pharmacia qui est une des sociétés les moins exposées aux génériques. Si, au niveau marketing les fusions sont généralement des réussites, au niveau de la R&D c'est devenu synonyme d'inefficacité et GSK qui est le deuxième laboratoire mondial est certainement le meilleur exemple.

La création de valeur pour un laboratoire pharmaceutique réside plus que nulle part ailleurs dans l'industrie, dans la recherche et développement. La fusion est devenue une fuite en avant pour les laboratoires pour essayer de parer à ces problèmes.

On est alors en droit de se demander si les plus grands laboratoires pharmaceutiques ne deviendront pas des grands réseaux marketing un peu comme des distributeurs où la recherche serait complètement externalisée dans les plus petites structures et laboratoires de biotechnologies. Le directeur de la R&D de GSK en a déjà émis lui même l'idée récemment. Même si le management se refuse encore pour le moment à envisager cette solution, elle n'est cependant plus à exclure. La principale conséquence serait bien évidemment un « derating » du secteur et les "majors" de la pharmacie se verraient alors dégradés par la communauté financière.

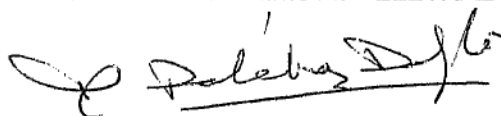
Dans la logique actuelle, on peut cependant penser que les laboratoires vont continuer à fusionner entre eux et les sociétés qui créeront encore de la valeur seront celles qui parviendront à conserver une R&D encore relativement efficace et qui auront cette capacité, si difficile à avoir pour GSK, à signer des "deals" avec les sociétés de biotechnologies.

Dans ce contexte nous pensons bien sûr à Novartis comme étant une des sociétés les mieux positionnées sur tous les facteurs clés de succès de l'industrie pharmaceutique. En revanche, en l'état actuel des choses l'avenir de GSK paraît sombre et il ne serait pas surprenant de la voir perdre son leadership dans les deux-trois années à venir.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 5 décembre 2002

LE DOYEN
P. DEMENGE

LE PRESIDENT DE THESE
PROFESSEUR : Mme M. DELETRAZ



V. Bibliographie

1. Bundschuh DS, Eltze M, barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume: **In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor.** *J pharmacol Exp Ther* 2001, Apr; 297(1):280-90.
2. C. Mark B. Edwards et al: **Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;E155-E161.
3. Compton CH, Gubb J, Nieman R, Edelson J, Amit O, Bakst A, Ayro JG, Creemers JP, Schultze-Werninghaus G, Brambilla C, Barnes N: **Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study.** *Lancet* 2001, Jul 28;358(9278):265-70.
4. Deeks JJ, Smith AS, Bradley MD: **Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials.** *BMJ* 2002 Sept 21;352(7365):619-626.
5. Dunn JC, Faulds D: **Nateglinide.** *Drugs* 2000 Sep;60(3):607-617.
6. Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, McFarlane P, Williamson MP, Zabel P, McDonald TJ: **Glucagon-like I reduces postprandial glycemic excursions in IDDM.** *Diabetes* 1995 Jun;44(6):626-30.
7. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Reitman ML: **Lack of responses to a beta3-adrenergic agonist in lipoatrophic A-ZIP/F-1 mice.** *Diabetes* 2000 Nov;49(11):1910-6.
8. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM: **Antidepressant-induced sexual dysfunction.** *Ann Pharmacother* 2002 Oct;36(10):1577-89.
9. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S: **Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 1992 May 14;326(20):1316-22.
10. Hele David J: **New approaches to the modulation of inflammatory processes in airway disease models: ATS 2001, May 18-23, San Francisco.** *Respir Res* 2001;2:in press.
11. Hughes B, Owens R, Perry M, Warrellow G, Allen R: **PDE-4 inhibitors: the use of molecular-cloning in the design and development of new drugs.** *Drug Discov, 1997;Today* 2:89-101.
12. Kenneth J. Bender: **"Substance P" Antagonist relieves depression.** *Psychiatric Times* Nov 1998;(15): Issue 11.
13. Koji M, Kazuyuki T, Tomohiro I, Toshiro M, Mitsuo O, Yasuo A, Yoshio Y, Takashi K. **A Novel Insulin Sensitizer Acts a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α (PPAR- α) and PPAR- γ : Effect of PPAR- α Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver Zucker Fatty Rats.** *Diabetes* 1998 Dec;47:1841-47.
14. Kramer MS et al: **Distinct Mechanism for Antidepressant Activity by Blockade of Central Substance P Receptors.** *Science* 1998 11 Sept;281:1640-45.
15. Kuzuya T. **Insulin sensitizer drugs, thiazolidinediones: current state and prospect.** (Abstract) *Nippon Rinsho* 2001 Nov; 59(11):2102-8.

16. Mrazek MF: **Comparative Approaches to Pharmaceutical Price Regulation in the European Union.** *Croat Med J* 2002;43:453-461.
17. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH: **Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulintropic effects in healthy humans.** *Am J Physiol* 1997 Nov;273(5 Pt 1):E981-8.
18. Pospisilik JA, Stafford SG, Demuth HU, Brownsey R, Parkhouse W, Finegood DT, McIntosh CH, Pederson RA: **Long-term treatment with dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and beta-cell glucose responsiveness in VDF (fa/fa) Zucker rats.** *Diabetes* 2002 Apr;51(4):943-50.
19. Schofield M, Fleming Scott: **Go with the flow- a review of the respiratory therapeutic area.** *Emerging Drugs* 2000;5(2):123-133.
20. Souness JE, Rao S: **Proposal for pharmacologically distinct conformers of PDE4 cyclic-AMP phosphodiesterases.** *Cell. Signal*, 1997; 9 :227-236.
21. Stockmeier CA, Shi X, Konick L, Overholser JC, Jurjus G, Meltzer HY, Friedman L, Blier P, Rajkowska G: **Neurokinin-1 receptors are decreased in major depressive disorder.** *Neuroreport* 2002 Jul 2;13(9):1223-7
22. Tanaka M, Nyce JW: **Respirable antisense oligonucleotides: a new drug class for respiratory disease.** *Respir Res* 2001;2:5-9.
23. Thompson C: **Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors.** *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 17:18-22; discussion 46-8.
24. Torphy TJ: **Phosphodiesterase Isozymes: Molecular Targets for Novel Antiasthma Agents.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998; Vol 157, 351-370.
25. Walter Wahli: **Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing.** *Swiss Med Wkly* 2002;132:83-91.
26. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ: **Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man.** *Dig Dis Sci* 1993 Apr;38(4):665-73.
27. Yaney GC, Civelek VN, Richard AM, Dillon JS, Decney JT, Hamilton JA, Korchak HM, Tornheim K, Corkey BE, Boyd AE 3rd: **Glucagon-like peptide 1 stimulates lipolysis in clonal pancreatic beta-cells (HIT).** *Diabetes* 2001 Jan;50(1):56-62.
28. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ : **Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study.** *Lancet* 2002 Mar;359(9309):824-30.

Sites Web

29. Agency for HealthCare Research and Quality: <http://www.ahrp.gov/>
30. American Diabetes Association: <http://www.diabetes.org/main/application/commercewf>
31. American Lung Association: www.lungusa.org
32. American Thoracic Society, Medications for COPD. <http://www.thoracic.org/>
33. Brevets européens: <http://www.epoline.org/epoline/Epoline?language=EN&page=home&b=NS>
34. Biospace: www.biospace.com
35. Center for Diseases Control: <http://www.cdc.gov/default.htm>
36. Centerwatch: <http://www.centerwatch.com/>
37. Ernst & Young: <http://www.ey.com/global/content.nsf/International/Home>
38. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA):
<http://www.efpia.org/>
39. European Generics medicines Association: <http://www.cgagenerics.com/>
40. Harvard School of Public Health: <http://www.hsph.harvard.edu/>
41. Food and Drug Administration/CDER: <http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm>
42. Food and Drug Administration /Orange book: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>
43. Food and Drug Administration/ Paragraph Iv certifications: <http://www.fda.gov/cder/ogd/ppiv.htm>
44. IMS Health: <http://www.imshealth.com/>
45. Mc Kinsey: <http://www.mckinsey.com/>
46. Medlines: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
47. The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA): <http://www.jpma.or.jp/12english/>
48. National Institute of Asthma and Infectious Diseases (NIAID):
<http://www.niaid.nih.gov/publications/asthma.htm>
49. The National health Interview Survey: <http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm>
50. National Health Institute: www.nhlbi.gov/health/public/lung/other/COPD/
51. National Institute of Health: <http://www.nih.gov/>
52. The National Mental Health Association: <http://www.nmha.org/>
53. The Office of Health Economics: <http://www.ohe.org/>
54. Office of Science and Technology: http://www.ost.gov.uk/index_v4.htm

55. Organisation for economic Cooperation and Development health (OECD health): <http://www.oecd.org/EN/home/0,,EN-home-0-nodirectorate-no-no-no-0--no-,00.html>

56. PHRMA (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America): <http://www.phrma.org>

57. RxUSA: <http://www.rxusa.com/>

58. UK National Heart and Lung Institute: <http://www.lib.ic.ac.uk/depts/nhindex.htm>

59. US Patent and Trademark Office: <http://www.uspto.gov/patft/index.html>

60. World Health Organization: <http://www.who.int/en/>

Sites Web des sociétés

61. Abbott: www.abbott.com

62. Akzo Nobel: www.akzonobel.com

63. Allos Therapeutics: www.allos.com

64. Altana: www.altana.com

65. Amgen: www.amgen.com

66. Amylin Pharmaceuticals: www.amylin.com

67. Anormed: www.anormed.com

68. Aventis: www.aventis.com

69. AstraZeneca: www.astrazeneca.com

70. Bayer: www.bayer.com

71. Biogen: www.biogen.com

72. Biosearch Italia: www.biosearch.it

73. Boehringer-Ingelheim: www.boehringer-ingelheim.com

74. Bristol-Myers Squibb: www.bms.com

75. Cancer Vax Corporation: www.cancer-vx.com

76. Chiron: www.chiron.com

77. CV Therapeutics: www.cvt.com

78. Cyberonics: www.cyberonics.com

79. Eisai: www.eisai.com

80. Eli-Lilly: www.lilly.com

-
81. Emisphere technologies: www.emisphere.com
-
82. EpiGenesis Pharmaceuticals: www.epigene.com
83. Genentech: www.genentech.com
84. Generex: www.generex.com
85. Genta Incorporated: www.genta.com
86. Genzyme: www.genzyme.com
87. Gilead sciences: www.gilead.com
88. GlaxoSmithKline: www.gsk.com
89. Forest Labs: www.forestlabs.com
90. Idec Pharmaceuticals: www.idec.com
91. Imclone : www.imclone.com
92. Immunogen: www.immunogen.com
93. Immunex: www.immunex.com
94. Intrabiotics: www.intrabiotics.com
95. Jonhson & Johnson: www.jnj.com
96. Lundbeck: www.lundbeck.com
97. Medichem Pharmaceuticals: www.medichem.com
98. Medimmune: www.medimmune.com
99. Merck & co : www.merck.com
100. Merck KgaA: www.merck.de
101. Milkhaus laboratories: www.milkhaus.com
102. Millenium: www.mlnm.com
103. Neurocrine: www.neurocrine.com
-
104. Novartis: www.novartis.com
105. Novo-Nordisk: www.novonordisk.com
106. Organon : www.organon.com
107. Pfizer : www.pfizer.com
108. Pharmacia: www.pharmacia.com

109. Pharmacyclics: www.pharmacyclics.com
110. Progenics: www.progenics.com
111. Restoragen: www.restoragen.com
112. Roche: www.roche.com
113. Rottapharm: www.rottapfarm.com
114. Sankyo: www.sankyo.com
115. Sanofi-Synthélabo: www.sanofi-synthelabo.com
116. Schering-plough : www.sgp.com
117. Solvay: www.solvay.com
118. SR Pharma PLC: www.srpharma.com
119. Takeda: www.takeda.com
120. Titan Pharmaceuticals: www.titan.com
121. Trimeris: www.trimeris.com
122. Versicor: www.versicor.com
123. Vertex: www.vertex.com
124. Wyeth : www.wyeth.com
125. Yamanouchi: www.yamanouchi.com

Autre

126. Guide Pratique Des Médicaments, Dorosz P. 18^{ème} Edition 1998.



Serment des Apothécaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



