



HAL
open science

Les stratégies adoptées par un laboratoire ne disposant pas de recherche et développement en interne pour développer un produit de santé

Ghislain Lauzin

► To cite this version:

Ghislain Lauzin. Les stratégies adoptées par un laboratoire ne disposant pas de recherche et développement en interne pour développer un produit de santé. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03179722

HAL Id: dumas-03179722

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03179722>

Submitted on 24 Mar 2021

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 26/02/2021

PAR

M. Ghislain Lauzin

Né(e) le 19/10/1995 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LES STRATEGIES ADOPTEES PAR UN
LABORATOIRE NE DISPOSANT PAS DE
RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT EN INTERNE
POUR DEVELOPPER UN PRODUIT DE SANTE**

JURY :

Président : M. Philippe PICCERELLE – Professeur des Universités –
Reponsable du département de Bio-Ingénierie Pharmaceutique, Marseille

Membres :

Dr Magali PERNOT – Portfolio and Strategic Development Director – Mylan
Medical, une société du groupe Viatrix

M. Pascal PRINDERRE – Professeur associé, Département de Bio
Ingénierie Pharmaceutique, Marseille

Remerciements

1. Introduction : généralités sur les évolutions du marché pharmaceutique
2. Croissance interne vs croissance externe
 1. La rentabilité économique de l'entreprise
 2. La rentabilité financière de l'entreprise
3. R&D et comptabilité
 1. Amortissement Actif-Passif
 2. Le signal envoyé aux investisseurs
4. L'importance des brevets et de la propriété intellectuelle
 1. Buissons de brevet vs Barrière de brevets
 2. L'extension de brevets
5. Accord sans prise de position capitalistique
 1. Coentreprise ou Joint-venture
 2. Le rôle du contrôle et l'importance de la confiance
 1. Le rôle du contrôle
 2. Le rôle de la confiance
6. Licensing
 1. Avantages de l'octroi d'une licence
 2. Comprendre l'octroi de licences
 1. Détermination du prix de vente au détail
 2. Restrictions sur la production et la vente
 3. Restrictions au développement
 4. Obligations d'exclusivité et de non-concurrence
 5. Restrictions de vente imposées par le client ou le territoire
 6. Ventes actives vs ventes passives.
 7. Redevances
 8. Clause de non-contestations
7. Accord de Co distribution vs Co promotion
 1. Les accords de co-distribution
 2. Les accords de co-marketing ou co-promotion
8. Accord avec prise de position capitalistique
 1. Acquisition de société
 2. Acquisition de portefeuille
 3. Acquisition de molécule

Conclusion

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.

❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels

REMERCIEMENTS

Je tenais premièrement à remercier chaleureusement mon Directeur de thèse le Docteur Pascal Prinderre pour la confiance qu'il m'a accordé au cours de cet exercice ainsi que pour son aide et sa présence au cours de mes études. La faculté de pharmacie me paraît un peu loin désormais mais les souvenirs sont intacts et je pense qu'avec du recul, tant pour la filière industrie que pour l'association de liaison étudiant entreprise, il aura toujours réussi à trouver le bon compromis entre laisser les étudiants autonomes et veiller à la bonne cohérence des actions. Je le remercie pour les cours qu'il nous a organisé en filière industrie qui représentaient à l'époque des rendez-vous importants pour me conforter à avancer dans cette voie.

J'en profite pour faire aussi un remerciement particulier à Madame la Doyenne épaulée à l'époque par Madame Nourian que je salue aussi. Elles auront su, malgré des agendas de ministre, m'aider et me rendre service au bon moment et surtout elles auront, de mon point de vue, toujours porté un regard aidant sur les étudiants.

En deuxième temps il me semble important de remercier Magali Pernot, ma manager depuis bientôt 2 ans, pour sa bienveillance et son aide au quotidien. Cette thèse marque aussi la fin de ces deux ans de travail et c'est avec beaucoup de nostalgie que j'aborde cette transition. En effet je me rappelle les premiers mois où elle insistait à me demander si le poste qu'elle m'avait proposé était à la hauteur de mes attentes. Or à ce moment-là j'étais même en pleine période d'apprentissage et d'épanouissement professionnel. Avant tout je la remercie car elle m'a aidé à trouver ma voie, à piquer ma curiosité et mon envie de toucher à tout n'aidant pas, ces dernières années ont été l'occasion de réfléchir et de m'exercer à de vrais projets sur le long terme. Elle restera donc particulièrement importante dans la construction de mon projet professionnel et j'espère avoir la chance de pouvoir continuer à échanger avec elle encore longtemps.

Pour poursuivre sur ceux qui m'ont aidé à trouver ma voie, et dans l'ordre chronologique je vais commencer par Géraldine Tissier D'Aragon qui fut la première à me faire confiance et à me prendre sous son aile chez Patheon pharma. Il est vrai

qu'à l'époque (l'été de ma 3^{ème} année) j'avais besoin de me confronter au monde de l'industrie pharma avec comme légitimité principale ma motivation. Elle a su me faire confiance et me donner mes premières responsabilités donc je l'en remercie. Un an plus tard, ce fut au tour de Fabien Larue de me faire confiance pour l'aider. Fabien fut une source d'inspiration et reste une personne avec qui je suis régulièrement en contact. Très reconnaissant de l'expérience qu'il m'a fait vivre au sein de son entreprise il représente pour moi un exemple de management et de négociation. Enfin pour terminer je remercie Benjamin Abdili qui a pu me permettre d'ouvrir mon esprit à un autre système de santé et de découvrir un aspect très opérationnel du monde de l'industrie pharmaceutique. Je le considère aujourd'hui comme un exemple de diplomatie et d'ouverture d'esprit.

Une mention très particulière à Marine Disarbois ma binôme (aussi surnommée binôme de neige) lors des travaux pratiques qui ont jalonné les différentes étapes de ma vie de Pharmacien. On peut dire que le hasard fait bien les choses car cette alliance était aussi imprévisible qu'elle s'est ensuite avérée fructueuse. En prenant un peu de recul je la remercie car elle aura su rendre ces instants studieux agréables et elle aura surtout réussi à me supporter dans ces épreuves de calculs de rendement et de calculs de points d'équilibre. Encore aujourd'hui, elle m'est d'une aide précieuse au quotidien et fait partie des personnes sur qui j'ai la chance de pouvoir compter. J'espère pouvoir poursuivre cette collaboration et elle peut s'assurer que, réciproquement, elle peut compter sur moi.

Dans cette même famille des remerciements j'en profite pour faire un clin d'œil à Clémentine Boulet tout d'abord sur le précieux temps qu'elle a passé à relire cette thèse. Un peu moins de 3 ans après notre départ à Singapour pour nos stages de 5^{ème} année respectifs je pense qu'elle aura su prendre le relais sur Marine dans la catégorie « me supporter ». Evidemment j'ironise car en prenant de la hauteur ce passage à Singapour fut une étape charnière tant dans la poursuite de mes études à l'ESSEC que dans mon parcours professionnel. La mémoire ne permettant pas de retrouver instantanément tous les souvenirs que l'on a en tête, les voyages et autres moments partagés sont relativement faciles à se remémorer ces agréables moments passés.

Je profite aussi de cette occasion pour remercier tous les membres de l'Association de Liaison Etudiants avec qui j'ai eu l'occasion de travailler. Sans les citer, j'insiste sur le fait que cette association a eu une importance fondamentale au long de mon parcours universitaire. Cette structure qui représente à mes yeux parfaitement l'esprit « Pharma Marseille » m'a beaucoup appris. J'ai eu l'opportunité de me confronter à ma première situation de management mais surtout de pouvoir rencontrer ceux qui seront des collègues de près ou de loin et même des concurrents demain.

Je remercie l'équipe de la pharmacie Rome Village et de la Pharmacie du Stade Vélodrome pour les différents stages officinaux effectués. Même si cet aspect du métier ne m'a jusque-là jamais spécialement attiré, j'ai pris énormément de plaisir à pouvoir travailler dans ces structures. Cet apprentissage me sert dans mon métier de tous les jours et comme on ne sait jamais de quoi demain sera fait je reste très attentif aux enjeux de cette profession.

Je remercie mes professeurs de l'ESSEC officiellement ou officieusement impliqués dans cette thèse. Une mention particulière à Monsieur Bellanger qui m'a énormément aidé sur la bibliographie.

Enfin merci à mes amis qui ont su être présents au cours de ces 7 années d'étude et à ceux qui étaient présents même bien avant. Bruno & Bertrand pour leur fidélité constante au fil des années et leur présence. Lucas, Ghislain, Boris, Gaétan, Guillaume, Antoine, Thomas, Loïck et Nicolas. On aime à dire que personne n'est irremplaçable mais certains restent indispensables au quotidien. Sans oublier Romain pour son aide dans mon travail au quotidien et les souvenirs partagés.

Restons dans les adages avec le meilleur pour la fin. Je remercie mes parents pour leur soutien permanent et particulièrement au cours de ma PACES. Mes sœurs et mon frère pour la famille que nous formons.

Pour terminer, cette thèse a l'humble qualité de ne pas contenir une seule fois le terme Covid et ne contient aucune mention officieuse sur la situation actuelle. J'espère donc que cela en fera une lecture agréable pour tous ceux qui, dans la dernière ligne droite, la liront.

FIGURES

[a] l'évolution de la valeur ajoutée de l'industrie pharmaceutique au cours du temps

→ https://www.bak-economics.com/fileadmin/documents/reports/BAK_Economics_Polynomics_Interpharma_Bedeutungsstudie_f.pdf

[b] Corrélation entre Q de Tobin et Niveau d'investissement

→ <https://www.cairn.info/macroeconomie-l-investissement--9782348043680-page-31.htm>

[c] Mapping de laboratoires pharmaceutiques : Innovation & Inventivité

→ https://mma.prnewswire.com/media/1141774/IDEA_Pharma_Infographic.jpg?op=publish&w=950

[d] Stratégie d'imposition sur les frais de Recherche & Développement

→ https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/apie/pilotage/publications/comptabilisation_frais_retd.pdf

[e] Les dépenses Recherche & Développement versus les dividendes reversés

→ https://assets.ev.com/content/dam/ev-sites/ev-com/en_gl/topics/life-sciences/life-sciences-pdfs/ev-firepower-report-2020-how-will-deals-done-now-deliver-what-the-health-ecosystem-needs-next-v2.pdf

[f] Rapport France Biotech : Les préoccupations des entrepreneurs

→ <http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2020/02/Pano2019-VF-web.pdf>

[g] Le médicament est le fruit d'un long, coûteux et risqué parcours de R&D

→ <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>

[h & i & j] Rapport Evaluate pharma retrospective 2019

Programmes cliniques les plus chers - médicaments commercialisés

Les projets de R&D les plus valorisés de la bio pharma

Croissance 2019-2020: les plus grosses croissances de ventes

→ <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2019-outlook-2024>

[k] *Origine des nouveaux générateurs de revenus (en part de marché %)*

→ <https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Business%20Functions/Strategy%20and%20Corporate%20Finance/Our%20Insights/Whats%20behind%20the%20pharmaceutical%20sectors%20M%20and%20A%20push/Whats-behind-the-pharmaceutical-sectors-M-and-A-push.pdf>

[l] Intensification des dépôts de brevets aux Etats Unis

→ https://dievolkswirtschaft.ch/content/uploads/2006/07/07F_Thumm.pdf

[m] La valeur totale des revenus à risque liés aux brevets expire au cours des 3 prochaines années, pour les 25 plus grandes sociétés pharmaceutiques, elle est d'environ 85 milliards de dollars

→ https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf

[n] L'IA pour disrupter la R&D des laboratoires pharmaceutiques

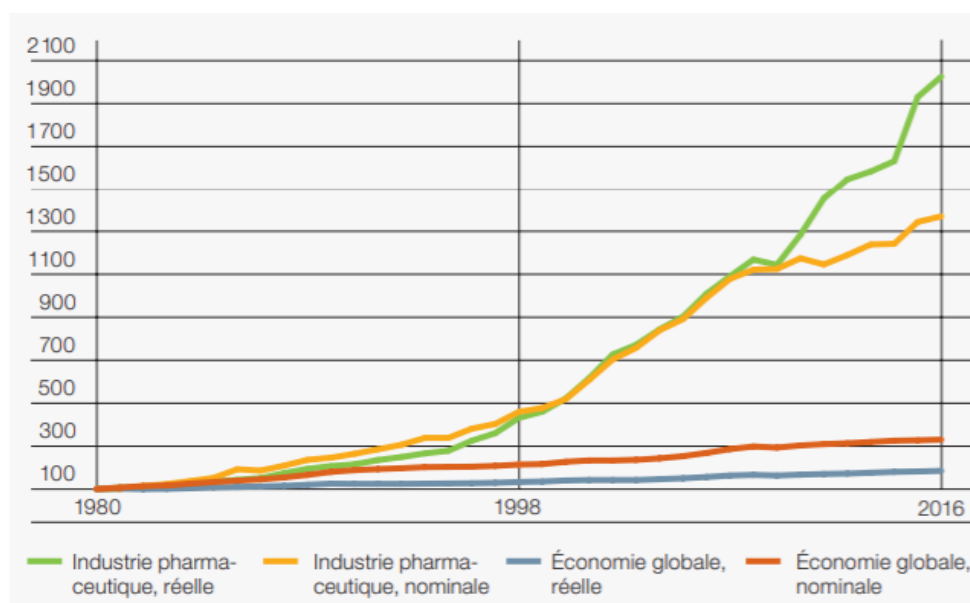
→ <https://www.wavestone.com/fr/insight/ia-pour-disrupter-la-rd-des-labos-pharma/>

INTRODUCTION

Une étude publiée par PWC en 2008 faisait état du fait qu'il était envisageable que les marchés pharmaceutiques des pays du G7 connaissent une croissance de 5 à 7 % par an durant les 13 prochaines années, alors que ceux des pays de l'E7 augmenteront de 10 à 15 % par an. Et que dans ce scénario, en 2020, le marché mondial de l'industrie pharmaceutique atteindrait 1 300 milliards d'USD, ¹

Après un premier point d'étape quelques années plus tard en 2015, ce marché affiche un chiffre d'affaire de 1,069 Milliards de dollars (avec une croissance de +8,9% par rapport à 2014). D'après Laurent Bildstein, président d'IMS Health à l'époque : « D'ici à 2020, il devrait s'accroître de 350 Mrds \$, soit quasiment le double de la croissance observée sur les cinq dernières années, du fait de l'introduction de nouveaux produits de marque dans les pays matures » La tendance est forte, et les résultats surperforment des analyses qui semblaient déjà très ambitieuses. ²

Bien que la tendance soit au ralentissement, la croissance de l'industrie pharmaceutique reste bien supérieure à la moyenne de l'industrie manufacturière comme en témoigne l'évolution de la valeur ajoutée brute de l'industrie Pharmaceutique au cours du temps :



[a] https://www.bak-economics.com/fileadmin/documents/reports/BAK_Economics_Polnomics_Interpharma_Bedeutungsstudie_f.pdf

¹ <https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma-2020/assets/pwc-pharma-2020-the-vision-french.pdf>

² <https://www.industriepharma.fr/la-france-relequee-a-la-8e-place-en-2020,72866>

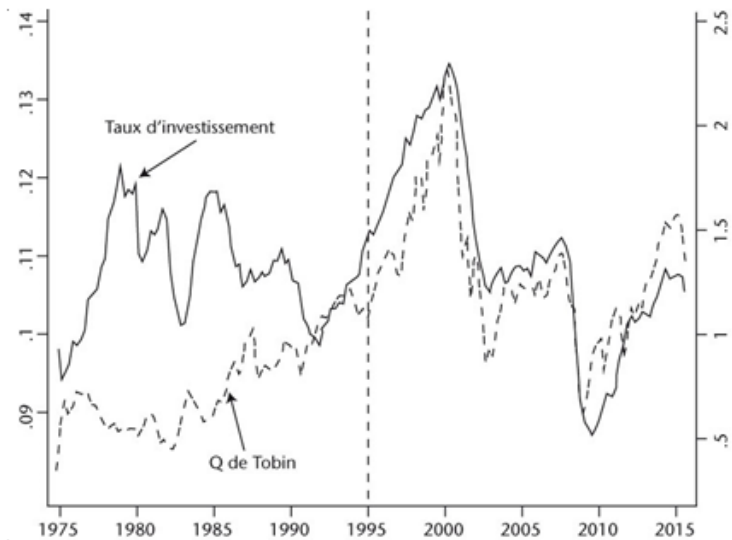
Elle est aussi liée à la mise sur le marché des traitements de plus en plus onéreux résultat à la fois de leur complexité technologique mais aussi des moyens techniques et donc financiers considérables mis en œuvre pour leur développement (on peut qualifier cet aspect de l'industrie pharmaceutique comme étant le marché où la croissance est tirée par les prix). Les acteurs dans cette catégorie vendent les traitements qui surperforment l'ensemble des traitements disponibles sur le marché dans leur aire thérapeutique. Les études cliniques visent à démontrer un allongement de la vie significatif par rapport aux autres traitements disponibles mais aussi une amélioration de la qualité de vie sur cette période. Les études cliniques sont de plus en plus onéreuses et donc les traitements aussi, de plus en plus onéreux. Ces revenus leur permettent d'investir une partie de leurs bénéfices en recherche et développement, on peut considérer qu'ils participent à l'innovation et au progrès de la science.

Par opposition on trouve les groupes dit « génériqueurs » qui viennent eux apporter une alternative économique en proposant de larges portefeuilles de spécialités hors brevet à des prix qui permettent à chacun d'avoir accès aux traitements nécessaires. On peut qualifier cette partie du marché de l'industrie pharmaceutique tirée par les volumes car la marge est plus faible mais les volumes sont conséquents & seront remplacés qu'une fois qu'une alternative plus efficace arrivera sur le marché. Les acteurs dans cette catégorie proposent donc des traitements à des prix plus modestes mais avec des volumes permettant l'accès de chacun aux traitements qui leur sont nécessaires, on peut considérer qu'ils répondent au besoin de santé publique et au maintien des populations à des standards de santé élevés à la stabilisation des maladies chroniques. En contrepartie, du fait de leur marge plus tendue, ces groupes ne participent pas à l'effort de recherche fondamentale. On observe plus récemment un business modèle alternatif qui est celui des biotechnologies qui prend un essor considérable et qui devient un acteur à part entière dans le modèle.

La combinaison de ces deux acteurs de santé publique avec une balance la plus équilibrée possible entraîne le progrès de la prise en charge médicale globale (d'un point de vue santé mais aussi économique) et l'allongement de l'espérance globale.

Croissance externe vs Croissance interne

Le Q de Tobin³ est un modèle économique élaboré en 1969 par l'économiste James Tobin. Ce modèle porte sur les choix d'investissement pour une entreprise. Il vise à donner un critère permettant aux actionnaires d'une entreprise de déterminer si celle-ci doit privilégier une croissance



[b] <https://www.caim.info/macroeconomie-l-investissement-9782348043880-page-31.htm>

interne, en augmentant son niveau d'investissement, ou une croissance externe, en réalisant une fusion-acquisition avec une autre entreprise déjà existante.

Pour formuler un indicateur qui puisse permettre de savoir s'il faut investir dans une entreprise, il faut tout d'abord tenir compte de deux considérations : sa rentabilité économique et sa rentabilité financière.

La rentabilité économique de l'entreprise

Pour mesurer la rentabilité économique d'une entreprise, il faut comparer le coût de l'investissement à la valeur des bénéfices futurs actualisés. Cela signifie qu'il faut comparer d'un côté les dépenses engagées pour un investissement donné et l'ensemble des gains (présents et futurs) réalisés grâce à cet investissement. Pour pouvoir comparer le coût de l'investissement et ces gains futurs, nous allons actualiser les gains : nous ramenons à aujourd'hui les gains prévus pour demain.

Il faut donc tout d'abord déterminer la valeur actualisée des flux de bénéfices futurs. Pour cela, il faut faire la somme de tous les flux de bénéfices que l'investissement pourra rapporter dans le temps de son exploitation, et diviser cela par le taux de rendement interne à la puissance du nombre d'années où l'on tire des bénéfices.

³ <https://www.investopedia.com/terms/q/gratio.asp>

La rentabilité financière de l'entreprise

Pour savoir si une entreprise doit ou non acquérir une autre entreprise, qui est, toujours d'après l'hypothèse de Tobin, cotée en Bourse, il faut comparer la valeur de l'entreprise sur les marchés financiers à la valeur comptable des actifs qu'elle possède. Autrement dit, il faut comparer la capitalisation boursière de la société à la somme des biens dont elle est propriétaire (quel que soit la nature du bien)

Pour connaître la capitalisation boursière de l'entreprise, il faut observer la valeur d'une de ses actions et multiplier celle-ci par le nombre d'actions en circulation sur les marchés financiers. La valeur comptable des actifs de la société s'obtient en observant son bilan comptable. Il faut faire la somme des actifs détenus par la société pour obtenir sa valeur comptable.

À partir de ces deux considérations, nous pouvons calculer deux coefficients qui nous permettront de faire un choix d'investissement.

Nous pouvons calculer le Q de Tobin. Il s'obtient de la manière suivante :
Capitalisation Boursière / Valeur des actifs.

Ce Q est observable relativement facilement pour les entreprises cotées car elles sont légalement contraintes de publier leur bilan comptable, où figure la valeur de leurs actifs, donc n'importe qui peut avoir accès à ces données.

Pour les entreprises non cotées la valorisation est possible mais elle fait appel à des process qui sont propres aux fonds d'investissement (private equity). La méthode est relativement la même, toutes choses étant égales pour une entreprise de même taille dans le même secteur et avec la même actualité. La grosse différence étant que ces informations sont couvertes par des accords de confidentialité et ne sont pas dévoilées au marché avant la décision ultime.

- Lorsque que Q est supérieur à 1, cela signifie que l'entreprise doit privilégier une croissance interne, et donc investir, car l'augmentation de l'investissement va générer une augmentation plus que proportionnelle de la valeur boursière de l'entreprise.

- Si Q est inférieur à 1, cela signifie que le coût des actifs est supérieur à leur valeur boursière. Les actionnaires de l'entreprise ont intérêt à privilégier une croissance externe, donc à réaliser un rapprochement avec une autre entreprise. Ils peuvent aussi revendre leurs actifs à une autre société. En attendant qu'un tel processus soit possible dans un sens ou dans l'autre, ils ne doivent pas augmenter leur niveau d'investissement, car la rentabilité de leur entreprise est faible.

Certains laboratoires sont historiquement connus pour avoir recours à des types de développement différents, parmi les laboratoires de principes ou médicaments éthiques on peut observer différents développements⁴ :

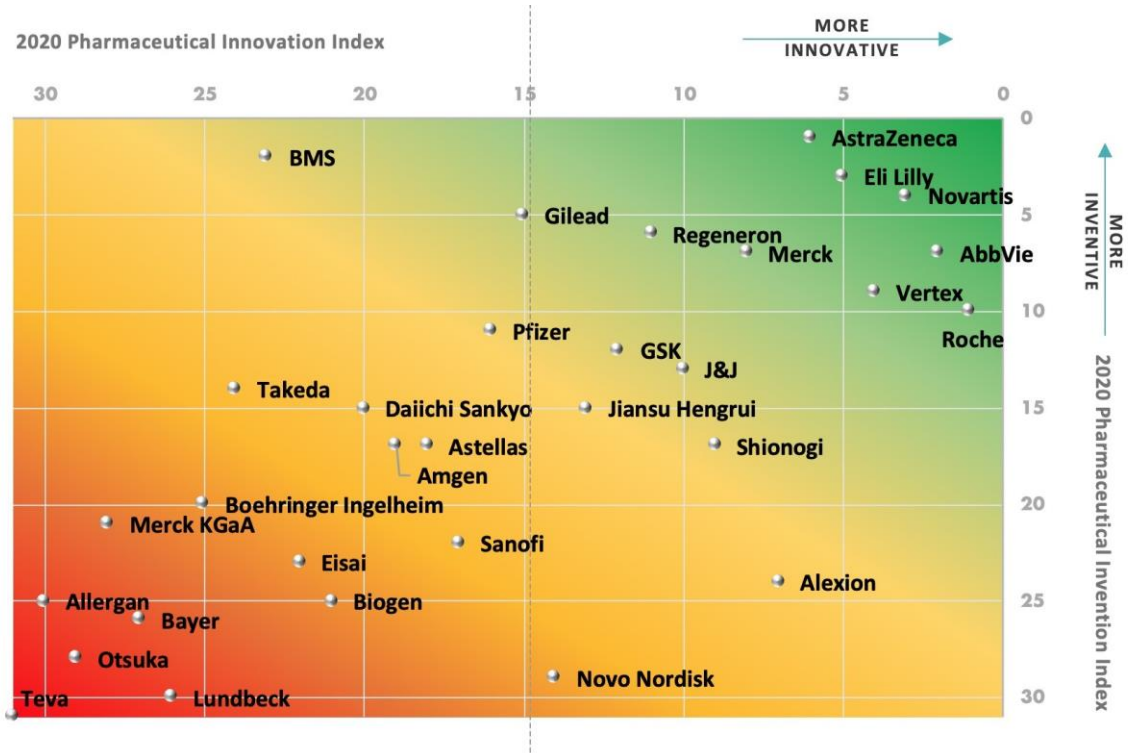
→ Certains laboratoires sont "orientés vers le développement" car ils ont acquis un certain nombre de nouveaux produits d'entités extérieures. De nombreuses sociétés américaines peuvent servir d'exemple pour cette première catégorie (Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb Co, Abbott), car le nombre de produits acquis sous licence était égal ou supérieur à la moitié des produits qui constituaient leur pipeline.

→ D'autres laboratoires de fabrication avec un portefeuille qualifié équilibré dans le sens où les produits commercialisés sont issus pour la moitié de recherche interne et pour l'autre de recherche externe (cela restant des ordres de grandeur pour illustrer l'idée d'un équilibre). Parmi eux, on peut citer des entreprises européennes de fabrication de médicaments (Aventis, Roche, Novartis, GlaxoSmithKline) .

→ Enfin, la typologie présente un groupe de sociétés de fabrication de médicaments, qui peuvent être qualifiés comme étant "axés sur la recherche", car les sociétés n'ont qu'un petit nombre de produits sous licence dans leur portefeuille. Elles font moins souvent appel à des accords de licence pour enrichir leur portefeuille de produits en cours de développement. La plupart d'entre elles sont européennes (Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk), suivies par des sociétés américaines (Merck & Co) et Japonaises (Astellas).

⁴ <https://www.cairn.info/revue-l-expansion-management-review-2014-1-page-30.htm>

De nos jours d'autres paramètres comme la capacité d'innovation sont pris en compte dans les forces d'un laboratoire car elles permettent à la fois d'accroître la pertinence de sa production et donc le profit futur.



[c] https://mma.prnewswire.com/media/1141774/IDEA_Pharma_Infographic.jpg?p=publish&w=950

Les aires thérapeutiques ne sont donc pas le seul vecteur de spécialisation d'un laboratoire bien qu'il en soit, de prime abord, le premier perçu et reste le plus stratégique.

R&D et comptabilité

Amortissement Actif-Passif

D'un point de vue comptable, la R&D peut dans certaines conditions entrer dans la case des amortissements possibles et présenter une source d'optimisation fiscale conséquente. En d'autres termes déduire la recherche de ses impôts revient à ce que cette activité ne représente plus un coût « sunk cost » pour la société. Dans la réalité, même si évidemment seule une partie peut être déductible d'impôt, cela doit

suffire à encourager la pratique de recherche fondamentale au vu des perspectives et profits, potentiels conséquences de cet investissement.

En dehors de l'imposition, d'autres paramètres sont à prendre en compte.

Le mode de comptabilisation de la R&D peut être vu comme un moyen de réduire l'asymétrie d'information entre les dirigeants et les actionnaires. Le passage de ces frais en charge (passif) fournit une information **objective et vérifiable** alors que l'inscription à l'actif des frais de R&D peut être utilisée pour véhiculer de l'information, mais est également moins bien perçue par les investisseurs car elle représente un profit ni immédiat ni certain.

Les frais de recherche sont nécessairement des charges car ils ne répondent pas aux conditions d'immobilisation (trop d'incertitude sur les bénéfices futurs qui lui seront conséquents).

Les coûts liés au développement peuvent être comptabilisés directement dans les charges mais peuvent aussi être inscrits à l'actif en immobilisation

On peut définir un actif comme tout ce qui crée de la valeur à l'instant T et dans le futur pour la société. La R&D ne répond donc que partiellement à cette définition et c'est pourquoi le législateur a encadré cette pratique avec les conditions suivantes :

1. « À titre exceptionnel, les frais de recherche appliquée et de développement peuvent être inscrits en immobilisations incorporelles, à la condition de se rapporter à des projets nettement individualisés ayant de sérieuses chances de réussite technique et de rentabilité commerciale et dont le coût peut être distinctement établi » (PCG 99, art. 361-2)
2. Les frais de R&D inscrits à l'actif doivent être amortis sur une période maximum de cinq ans.
3. Les frais de R&D passés en charges doivent être renseignés au niveau du rapport de gestion dans les informations obligatoires portant sur la vie économique de la société (ou du groupe).

Traitements comptables de la R&D

| | NORMES | R&D PASSÉE EN CHARGES | | R&D INSCRITE À L'ACTIF | | |
|------------|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------|---|
| | | RÈGLE GÉNÉRALE | INFORMATION SÉPARÉE | AUTORISÉE | OPTION | AMORTISSEMENT ET IMPAIRMENT** |
| France | Art. 361-2, PCG 99 | Oui | Non | Oui, sous conditions | Oui, exceptionnel | Amortissement sur 5 ans maximum |
| | CNC 2004-15 | Oui | Oui | Oui, sous conditions | Oui, méthode préférentielle | Pas renseigné |
| États-Unis | SFAS n° 2 | Oui | Oui | Non | | |
| | SFAS n° 86 * | Oui | Oui | Oui, sous conditions | Oui | Amortissement sur la durée de vie utile |
| IASB | IAS 38 et IAS 36 | Oui | Oui | Oui, sous conditions | Non | Amortissement sur la durée de vie utile + test d'impairment** si la durée de vie est > à 20 ans |

* Le SFAS 86 est relatif à un cas particulier des frais de développement : le coût de développement des logiciels.

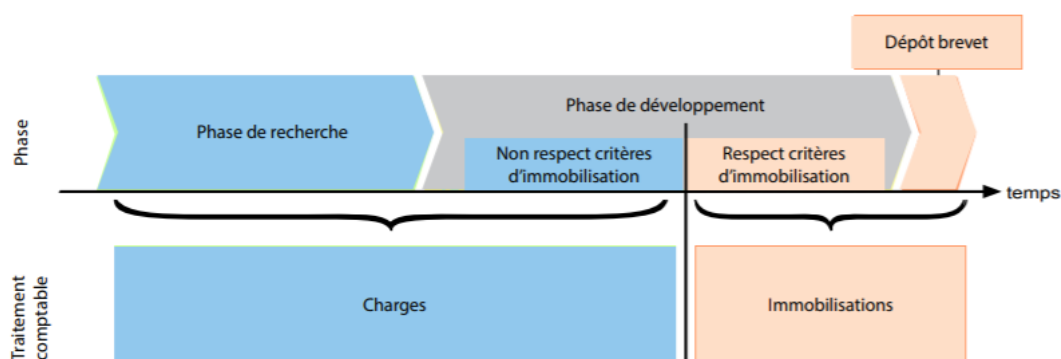
** Test d'impairment : test de dépréciation d'actif.

Comme toute information comptable, elle est à l'appréciation interne qui en est faite et doit être validée par un audit externe, mais l'importance de la placer en actif ou passif a des répercussions sur toute la suite du bilan comptable.

Selon les normes internationales, les frais de R&D se subdivisent en deux sous-catégories :

1. les frais de recherche (frais de recherche fondamentale et de recherche appliquée dans la terminologie du plan comptable général)
2. les frais de développement. Les dépenses de recherche doivent être passées en charges. Les frais de développement qui remplissent les conditions doivent être inscrits à l'actif en tant qu'immobilisation incorporelle.

À la différence des règles françaises, les normes internationales rendent obligatoire cette inscription à l'actif si le projet remplit les conditions.



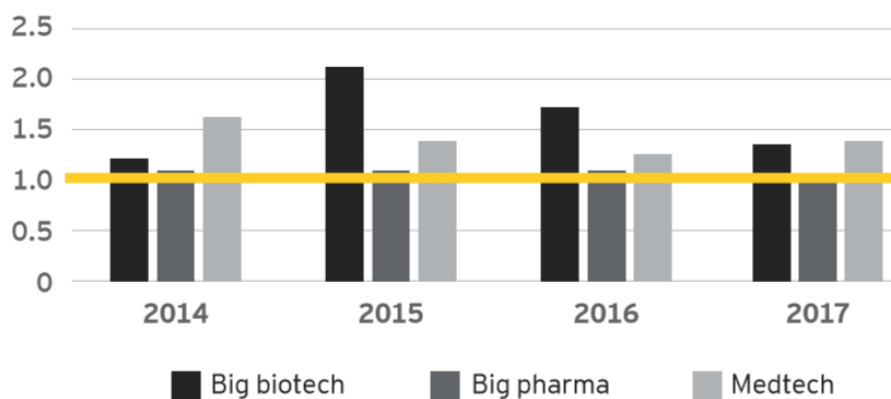
[d] https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/apie/pilotage/publications/comptabilisation_frais_retd.pdf

Le signal envoyé aux investisseurs

L'inscription à l'actif des frais de R&D permet de distinguer les projets remplissant les conditions d'inscription à l'actif (et donc considérés comme « à succès ») de ceux ne les remplissant pas (les projets « non rentables » car ne remplissant pas les conditions d'inscription à l'actif).⁵

Un autre moyen d'évaluer une valeur comptable peut se faire en mesurant son association avec la performance boursière. Cette approche appelée « value relevance » permet d'apprécier les informations fournies par le bilan.

Les dividendes reversés aux actionnaires augmentent par rapport aux dépenses de R&D



[e] https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/en_gl/topics/life-sciences/life-sciences-pdfs/ey-firepower-report-2020-how-will-deals-done-now-deliver-what-the-health-ecosystem-needs-next-v2.pdf

Un ratio > 1 signifie que les entreprises reversent plus de dividendes aux actionnaires qu'elles n'ont de frais en R&D par année.

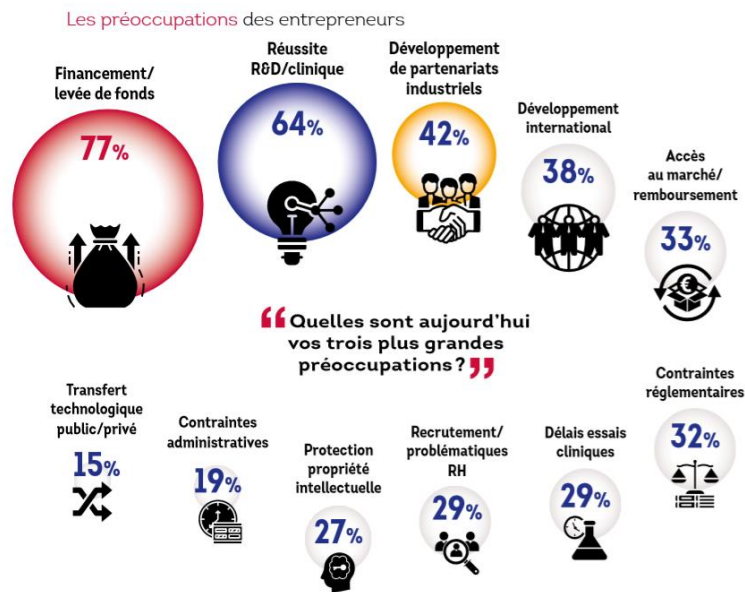
On connaît l'importance qu'accorde l'investisseur à la qualité de communication qui est faite par l'entreprise quelles que soient les étapes de la vie de l'entreprise.

Les actionnaires en effet restent attachés à la valeur des nouvelles concernant leurs entreprises mais aussi à la qualité de la communication.

Les réussites en R&D cliniques restent en 2^{ème} place derrière les augmentations de capital dans le milieu des biotechnologies mais on voit qu'elles sont plus

⁵ <https://www.cairn.info/revue-comptabilite-contrôle-audit-2005-1-page-5.htm>

qu'importantes. C'est donc un équilibre entre dividende et résultat R&D qui est attendu de la part des investisseurs.



[f] <http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2020/02/Pano2019-VF-web.pdf>

Toutes les dépenses directement attribuables au dépôt du brevet sont immobilisables : les frais de dossier et de recherche, les frais d'examen, les frais de délivrance, les taxes de validation, les coûts de traduction, les honoraires de mandataires, la rémunération de l'agent-ingénieur, etc.

La protection du brevet couvre une période de vingt ans moyennant le versement des annuités à l'INPI. Sauf exception (abandon du brevet par exemple), le coût du dépôt est amorti sur vingt ans. En revanche, les annuités versées pour maintenir la protection offerte par le brevet doivent être considérées comme des charges de l'exercice.

D'après l'étude empirique menée par Anne CAZAVAN-JENY et Thomas JEANJEAN portant sur la pertinence de l'inscription à l'actif des frais de R&D ont dressés les 2 constats suivants :

1. Le mode de comptabilisation des frais de R&D apporte une information pertinente au marché. La décision témoigne donc d'une véritable stratégie.

2. L'inscription à l'actif des frais de R&D, toutes choses égales par ailleurs, est associée positivement avec des cours de Bourse et des rendements supérieurs.

On peut voir une appréciation positive de la transparence, et le signal positif envoyé par la nature de ces investissements pour la pérennité de l'entreprise.

Les laboratoires qui financent des activités de recherche fondamentale incluent les plus grands producteurs de médicaments qui sont souvent des multinationales présentes sur les principaux marchés commerciaux.

Les autres entreprises, exclusivement spécialisées en recherche, sont souvent plus petites et plus jeunes et se concentrent généralement sur des aires thérapeutiques spécifiques (aussi appelées biotechnologies). Ces structures, au-delà de ces opérations de bilan basent leur modèle de financement sur des financements publics (crédits impôts recherches) mais aussi d'origine privés⁶. Les « gros » laboratoires incluent cela de manière marginale dans leur business plan de financement. Pour les biotech, il en va de la survie de leur business model. Pour ce qui est des big pharma il s'agit de démarches d'optimisation fiscale.

Ces groupes d'entreprise (les biotech) ont généralement des difficultés à introduire le fruit de leurs recherches sur le marché⁷ tant les contraintes réglementaires sont importantes en termes de coûts mais aussi à cause des ressources commerciales et supply chain qui représentent des enjeux et montant colossaux pour des petites structures.

De plus les frais dédiés à des projets de recherches élitistes impliquent des frais considérables comme du matériel de pointe. Cela explique les montants constamment croissants qui sont à investir.

En 2012, une étude avait estimé que la mise au point d'une nouvelle molécule représentait un investissement d'environ 900 millions de dollars, et même de 1,5 milliard de dollars en tenant compte du coût du capital.

⁶ <http://www.recherche-universitaire-pme.com/wp-content/uploads/2015/08/part5-chap5.pdf>

⁷ <https://www.cairn.info/revue-l-expansion-management-review-2014-4-page-23.htm>

En effet, les apporteurs de capitaux (les actionnaires, par exemple) attendent un certain retour sur investissement, mesuré par le taux de rentabilité attendu, et qui est assimilable au coût de l'argent nécessaire au financement des projets menés (en R&D notamment).

Les dividendes, restent un moyen de récompenser la fidélité des investisseurs. Il témoigne d'une « bonne santé » de l'entreprise et tient officieusement compte des différentes opérations d'augmentation de capital qui ont potentiellement entraîné la dilution des actionnaires. Il en va donc d'un compromis parfois perçu comme déséquilibré mais qui reste pragmatique, les opérations capitalistiques étant transparentes chacun a le droit au même niveau d'information.

Les essais cliniques ne sont pas un long fleuve tranquille et on voit que l'ensemble du processus a en plus un coût élevé (1,5 milliards de dollars) et une probabilité de réussite relativement faible (7%).

LE MÉDICAMENT EST LE FRUIT D'UN LONG, RISQUÉ ET COÛTEUX PARCOURS DE R&D

Source : "The R&D Cost of a New Medicine", Jorge Mestre-Ferrandiz, Jon Sussex and Adrian Towse, OHE, décembre 2012

| | Recherche | Préclinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Accès | TOTAL |
|---|-----------|-------------|---------|---------|---------|-------|-----------|
| Durée (années) | 3,9 | 0,8 | 1,3 | 2,2 | 2,4 | 0,9 | 11,5 ans |
| Probabilité | - | 70% | 63% | 31% | 63% | 87% | 7% |
| Coûts engagés par NEM ¹ en M\$ | 76,54 | 86,8 | 149,5 | 316,9 | 235,9 | 33,3 | 899 M\$ |
| Coûts capitalisés par NEM ² en M\$ | 207,4 | 184,1 | 284 | 501,6 | 293,8 | 34,9 | 1 506 M\$ |

¹- Probabilité de passer d'une étape à la suivante / ²- Coûts engagés pour lancer une NEM (nouvelle entité moléculaire) / ³- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11% / Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

[g] <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>

Les coûts de R&D ont surtout augmenté ces dernières années du fait de l'augmentation des coûts de développement.

La croissance de ces derniers est estimée à plus de 10 % par an, soit plus des deux tiers des coûts de R&D.

Trois principaux facteurs expliquent cette envolée :

- L'augmentation des dépenses liée aux études cliniques, liée à la complication des protocoles : un nombre croissant d'indicateurs et de patients sont par exemple requis

par les autorités d'enregistrement. Une analyse de l'association américaine PhRMA⁸ rapporte une augmentation de 57 % des protocoles (examens biologiques, radiologiques...) par étude entre 2008 et 2013 ;

- L'allongement de la durée des études (de 25 % en médiane selon cette même évaluation), particulièrement en oncologie et pour les maladies du système nerveux central ;
- L'augmentation du taux d'échec dans les nouveaux domaines qui font aujourd'hui l'objet de la recherche comme les maladies chroniques et dégénératives.

Programmes cliniques les plus chers - médicaments commercialisés

| | Companies involved | Mechanism of action | Estimated clinical spend in 2020 (\$m) | Estimated total cost of clinical programme (historic and forecast, \$bn) |
|-----------|-----------------------------|------------------------|--|--|
| Keytruda | Merck & Co | PD-1 antibody | 1,693 | 12.25 |
| Opdivo | Bristol-Myers Squibb/Ono | PD-1 antibody | 1,141 | 9.31 |
| Ozempic | Novo Nordisk | GLP-1 receptor agonist | 1,010 | 6.28 |
| Imfinzi | AstraZeneca | PD-L1 antibody | 936 | 6.35 |
| Tecentriq | Roche/Chugai Pharmaceutical | PD-L1 antibody | 890 | 6.94 |
| Rinvoq | AbbVie | JAK1 inhibitor | 835 | 4.21 |
| Yervoy | Bristol-Myers Squibb/Ono | CTLA4 antibody | 819 | 7.62 |
| Olumiant | Eli Lilly | JAK1 & JAK2 inhibitor | 774 | 3.96 |
| Lynparza | Astrazeneca/Merck & Co | Parp inhibitor | 382 | 3.42 |
| Rybelsus | Novo Nordisk | GLP-1 receptor agonist | 454 | 2.87 |

[h] <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2019-outlook-2024>

Pour Jean-Marc Aubert, directeur conseil et services du cabinet d'études IMS Health, le coût de la recherche augmente, car « les molécules les plus faciles à trouver ont déjà été utilisées. »

Le secteur est en transition car là où avant les molécules développées étaient issues de la chimie fine avec un poids moléculaire faible (on parle de petites molécule), vers des molécules issues de la biotechnologie avec un poids moléculaire plus élevé (on parle alors de grosses molécules)

⁸ <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf>

Les nouveaux traitements font appel à des molécules plus complexes issues de technologies qui le sont elles aussi. Les coûts des différents essais associés à la recherche coûtent plus cher et le développement est plus long.

On peut donc mettre ces résultats de coûts historiques des essais cliniques en corrélation avec la valorisation d'essais cliniques en cours.

Les technologies utilisées pour mener ces essais se sont perfectionnées avec le temps et elles deviennent donc plus précises mais aussi plus onéreuses.

Les études ne se font plus contre placebo mais on voit l'émergence d'études de supériorité contre le traitement existant qui relève considérablement le niveau de résultat et d'efficacité attendu.

Les projets de R&D les plus valorisés de la bio pharma

| Product | Description | Company | Phase | NPV (\$bn) |
|-------------------------|---|----------------------|-----------|------------|
| Tirzepatide | Dual GIP-GLP1 agonist for type 2 diabetes | Eli Lilly | Phase III | 11.72 |
| BMS-986165 | Tyk2 inhibitor for psoriasis and other autoimmune conditions | Bristol-Myers Squibb | Phase III | 6.74 |
| TransCon Growth Hormone | Long-acting human growth hormone | Ascendis Pharma | Phase III | 5.36 |
| Bempegaldesleukin | IL-2 receptor beta agonist, various cancers | Nektar Therapeutics | Phase III | 4.80 |
| SAGE-217 | Gaba-A modulator for depression | Sage Therapeutics | Phase III | 4.78 |
| Tezepelumab | Anti-TLSP MAb for asthma | Amgen | Phase III | 4.70 |
| Mirikizumab | Anti-IL23 MAb for psoriasis and other autoimmune conditions | Eli Lilly | Phase III | 4.66 |
| mRNA-2752 | IL-23, IL-36g & OX40 mRNA therapeutic for various solid tumours | Moderna | Phase I | 4.62 |
| Efgartigimod | Anti-neonatal FcRn MAb for IgG-mediated autoimmune diseases | Argenx | Phase III | 4.41 |
| RG7828 | Anti-CD20 & CD3 bispecific MAb for blood cancers | Roche | Phase II | 4.12 |

[i] <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2019-outlook-2024>

On voit ici que les montants colossaux ne se cantonnent pas qu'aux essais en phase 3 mais que certains projets même en phase 2 voire 1 sont porteurs de nombreux espoirs.

L'importance des brevets et de la propriété intellectuelle

La notion de brevet dans l'industrie pharmaceutique est au cœur de nombreux enjeux. Pour vulgariser, on pourrait facilement dire que la protection de type brevet « motive » la recherche car elle apparaît comme la récompense d'investissement et d'une prise de risque.

Ainsi, pour Lehman, président et directeur général de l'Institut International de la Propriété Intellectuelle, "The pharmaceutical industry is one of three technology-based industries in which the patent virtually equals the product. The others are the chemical industry (including agricultural chemicals) and the biotechnology industry, whose innovations span the spectrum from engineered plant varieties to human pharmaceutical therapies." ⁹

Premièrement, du fait que l'évaluation des profits futurs est basée sur l'évolution de la maladie et une estimation du prix du traitement rend relativement simple, l'évolution des futures cash flows.

L'incertitude quant à l'arrivée d'un traitement plus performant persiste mais les démarches administratives liées aux essais cliniques se renforcent en rigueur et en coût, représentant une barrière à l'entrée parfois infranchissable.

De ce fait la valeur d'un brevet est donc là aussi relativement quantifiable, en comparaison à des secteurs où un facteur de risque supplémentaire existe les facteurs qui sont « l'envie » & le véritable « besoin » du marché pour la solution brevetée.

Les tendances et mode de consommation absent des marchés de prescription, pas en OTC.

Le marché de la prescription répond à une nécessité d'innovation. Avec pour attribut intrinsèque l'allongement de l'espérance de vie mais avec d'autres paramètres à

⁹ https://users.wfu.edu/mcfallta/DIR0/pharma_patents.pdf

prendre en compte comme l'amélioration des conditions de vie (même si cela reste relativement difficile à investiguer au cours des essais cliniques des trames de questionnaires existent et sont intégrés au protocole) le but étant de « vivre plus longtemps en bonne santé ». ¹⁰

Un paramètre certes moins facile à évaluer mais qui a une importance primordiale dans les pathologies chroniques lourdes car elle est positivement corrélée avec l'observance. La cure la plus simplifiée possible entraîne une meilleure observance et la meilleure prise du traitement entraîne un allongement de l'espérance de vie. On voit ici la corrélation entre amélioration des conditions de traitement et allongement de l'espérance de vie.

L'état d'amélioration de la santé globale du patient est corrélé avec son observance et il doit se rendre compte d'une amélioration de son état général.

L'intensité des dépôts de brevets "importants" (nombre moyen de citations reçues par brevet du portefeuille) est également négativement corrélée à la probabilité de faire une acquisition. Ainsi, ces entreprises semblent consacrer une part relativement faible de leurs ressources à la R&D et à l'innovation, ce qui leur permet par la suite, de faire des acquisitions grâce au surplus de moyens financiers liquides dont elles disposent. ¹¹

Cette notion se caractérise en anglais par le Firepower (à comprendre la puissance de feu) qui est la capacité de pouvoir déployer rapidement des ressources sur des acquisitions stratégiques.

Dans un autre article basé sur un échantillon de 328 acquisitions dans des industries de haute technologie, Dessyllas & Hughes¹² trouvent qu'une intensité de la R&D plus forte que la moyenne accroît la probabilité de faire l'objet d'une acquisition, de même que le stock de brevets, qu'il soit pondéré ou non par les citations reçues.

¹⁰ <https://www.unige.ch/formcont/cours/recherche-clinique>

¹¹ <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-00189613/document>

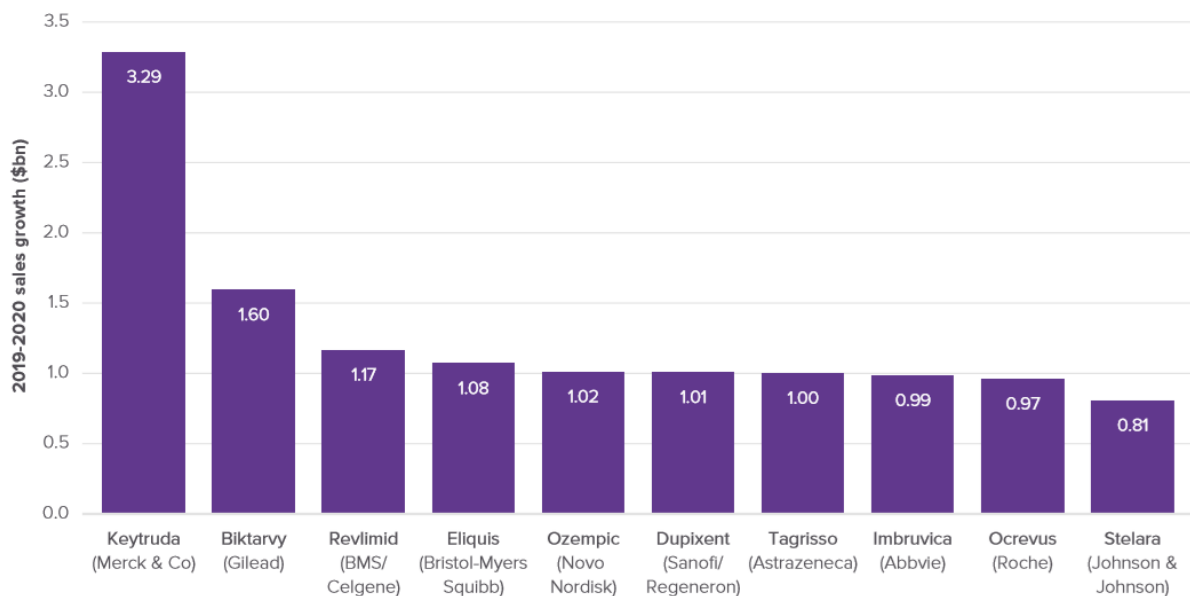
¹² <https://econpapers.repec.org/paper/wpawuwpio/0507008.htm>

Leurs études¹³ montrent en effet que les acquéreurs

→ Ont des brevets en voie d'expiration sur des produits commercialement importants (blockbusters).

Un blockbuster peut se définir comme une spécialité qui génère \$1 Milliards de CA annuel. Les spécialistes s'accordent pour dire que c'est un phénomène qui est en recul par rapport aux décennies précédentes mais il reste cependant d'actualité.

Croissance 2019-2020: les plus grosses croissances de ventes



[j] <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2019-outlook-2024>

Ce graphique montre clairement que Merck a joué son rôle à la perfection dans la classe des anticorps anti-PD(L)1. Si l'énorme croissance prévue pour Keytruda l'année prochaine se réalise, les ventes de ce produit atteindront 13,9 milliards de dollars en 2020 ; il s'agit d'une somme énorme pour un produit individuel en un an, ce qui le met sur la voie de devenir le médicament avec le 2ème chiffre d'affaire l'année prochaine.

Le médicament le plus vendu l'année prochaine ne figure pas parmi les principaux moteurs de croissance. L'Humira d'Abbvie, ainsi que tout l'espace anti-TNF, reste un

¹³ <https://core.ac.uk/download/pdf/52833578.pdf>

marché énorme en CA mais avec une croissance faible liée à l'arrivée de versions biosimilaires.

Revlimid, arrivé en 2006 et toujours en forte croissance plus d'une décennie plus tard, bien que ce produit soit connu pour sa forte hausse de prix. Ces ventes seront désormais réservées à Bristol-Myers Squibb qui a racheté Celgene et qui vend également un autre grand produit, le fluidifiant sanguin Eliquis.

→ Associée une carence en termes de renouvellement potentiel (“pipeline gap”).

Cette carence est mesurée avec les dépenses de R&D, le Q de Tobin précédemment évoqué, le taux de brevets proches de l'expiration et la l'efficacité en termes de dépôts de brevets.

Il est cependant précipité et peut paraître comme imprudent d'en conclure que ces carences, et les acquisitions qui leurs sont associées, découlent d'une réduction délibérée des efforts de R&D ou d'échecs ou de ralentissements dans les phases de développement en cours. Plus vraisemblablement elles devraient mettre en évidence une incompétence plus structurelle du laboratoire à être technologiquement compétitive.

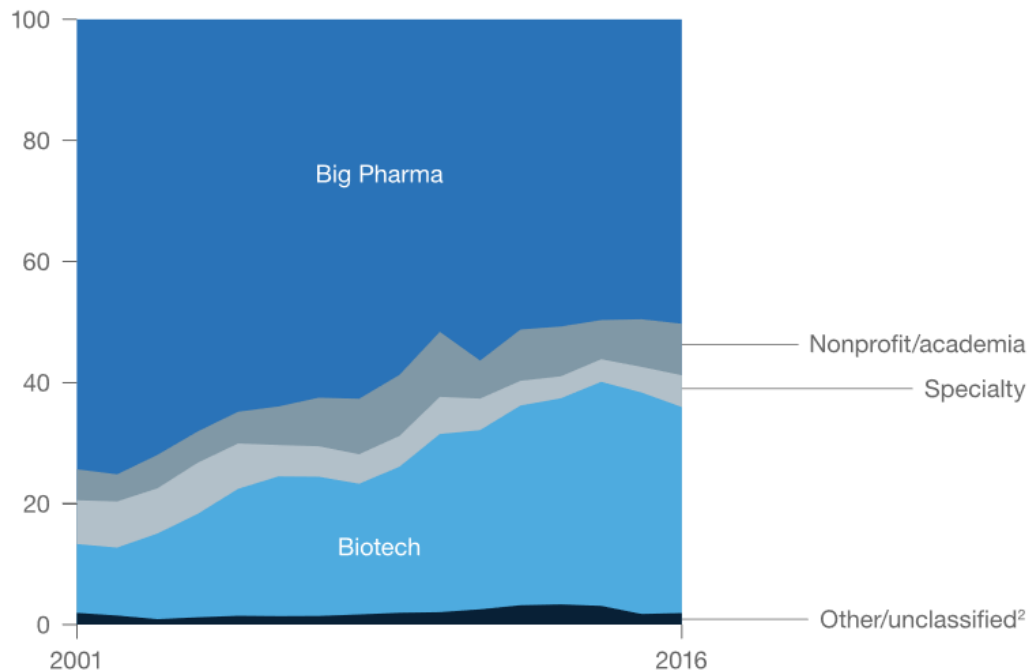
Comme il a été dit auparavant, l'industrie pharmaceutique auparavant basée sur la chimie (petites molécule) tend à se développer vers les biotechnologies (grosse molécules) et la part de revenu provenant de sources innovantes autre que la Big Pharma est croissante et de ce fait le nombre et type de brevet à enjeu tend à changer.

Buissons de brevet vs Barrière de brevets

Les buissons de brevets constituent un frein au développement pour certains et donc une mesure protectrice de l'innovation pour les autres. Pour réussir à commercialiser une nouvelle technologie, une entreprise doit se frayer un chemin à travers une jungle de droits de propriété intellectuelle.

Bien que les entreprises aient un intérêt financier à concéder des licences sur leurs brevets, les bénéficiaires potentiels de ces dernières ne sont pas en mesure de couvrir les coûts de toutes celles dans les buissons de brevet.

Origine des nouveaux générateurs de revenus (en part de marché %)



[\[k\]https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Business%20Functions/Strategy%20and%20Corporate%20Finance/Our%20Insights/Whats%20behind%20the%20pharmaceutical%20sectors%20M%20and%20A%20push/Whats-behind-the-pharmaceutical-sectors-M-and-A-push.pdf](https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Business%20Functions/Strategy%20and%20Corporate%20Finance/Our%20Insights/Whats%20behind%20the%20pharmaceutical%20sectors%20M%20and%20A%20push/Whats-behind-the-pharmaceutical-sectors-M-and-A-push.pdf)

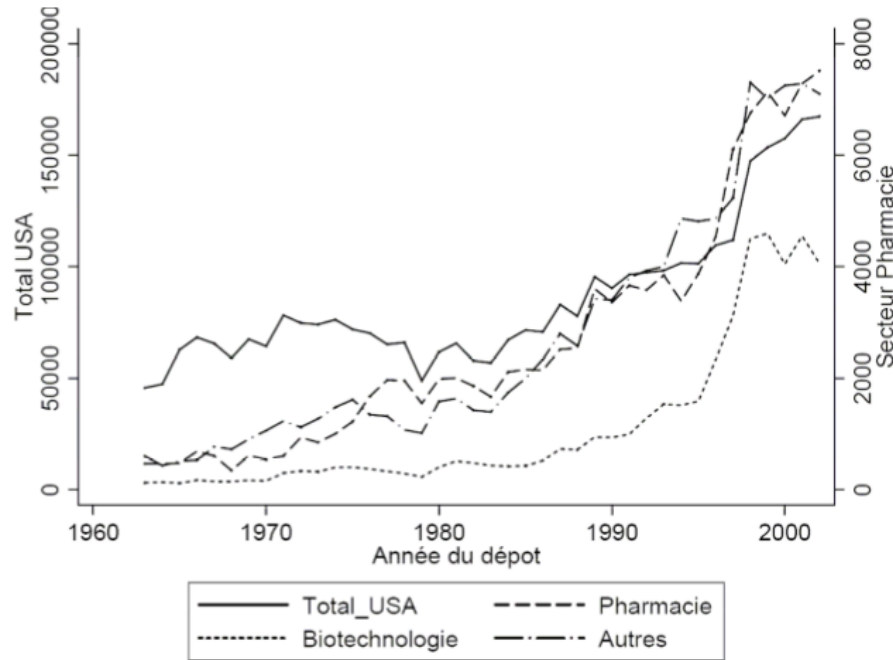
Une barrière de brevet, caractérise un processus ou un brevet principal/ important est couvert/renforcé par d'autres brevets annexes qui en font une solution globale le rendant moins exposé.

Dans un buisson de brevet, de nombreuses entreprises possèdent les brevets qui s'entremêlent ; en revanche, dans une barrière de brevet, une seule entreprise est titulaire des brevets qui déclinent plus ou moins la même invention.

Dans ce cas, l'entreprise déploie volontairement une stratégie de clôture. Les barrières de brevets sont donc des phénomènes artificiels qui s'épanouissent tout particulièrement dans les industries de produits composés de peu d'éléments

brevetables. On en recense dans l'industrie pharmaceutique, qui est une industrie traditionnelle à fort investissement.

L'Intensification des Dépôts de Brevets aux États-Unis



[1] https://dievolkswirtschaft.ch/content/uploads/2006/07/07F_Thumm.pdf

L'extension de brevets

Tous les États ont adopté aujourd'hui une durée de 20 ans pour les brevets sur les inventions. La protection débute le jour du dépôt et s'arrête après 20 années si les taxes ont été payées chaque année.

Comme vu précédemment les différentes phases de recherche et d'étude occupent plus de la moitié de cette période de protection.

Dans le domaine pharmaceutique, la recherche et développement est très longue, avec notamment les essais cliniques nécessaires pour obtenir une autorisation pour être mis sur le marché.

La durée jusqu'à la mise sur le marché et donc l'exploitation du brevet dépassant souvent 10 ans, la protection effective durerait moins de 10 ans (en fonction du stade de développement auquel a été déposé le brevet et du temps réel avant la mise sur le marché du produit).

De plus cette période ne peut pas être compressée en retardant le dépôt du brevet car on s'exposerait à ce moment-là à des risques d'espionnage industriel.

Pour contrebalancer ce désavantage, les fabricants peuvent demander un certificat complémentaire de protection qui n'est pas une prolongation de la durée du brevet, mais qui permet de protéger le médicament pendant au maximum 5 années supplémentaires (seulement pour les indications du médicament telles qu'elles ont été autorisées).

Pour être effectif, elle doit être demandée dans les 6 mois suivant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les brevets étant plus nombreux on peut donc observer des synergies entre eux.

→ Exemple un médicament et un dispositif médical associé, un médicament et un logiciel associé, un médicament et un test de dépistage associé...

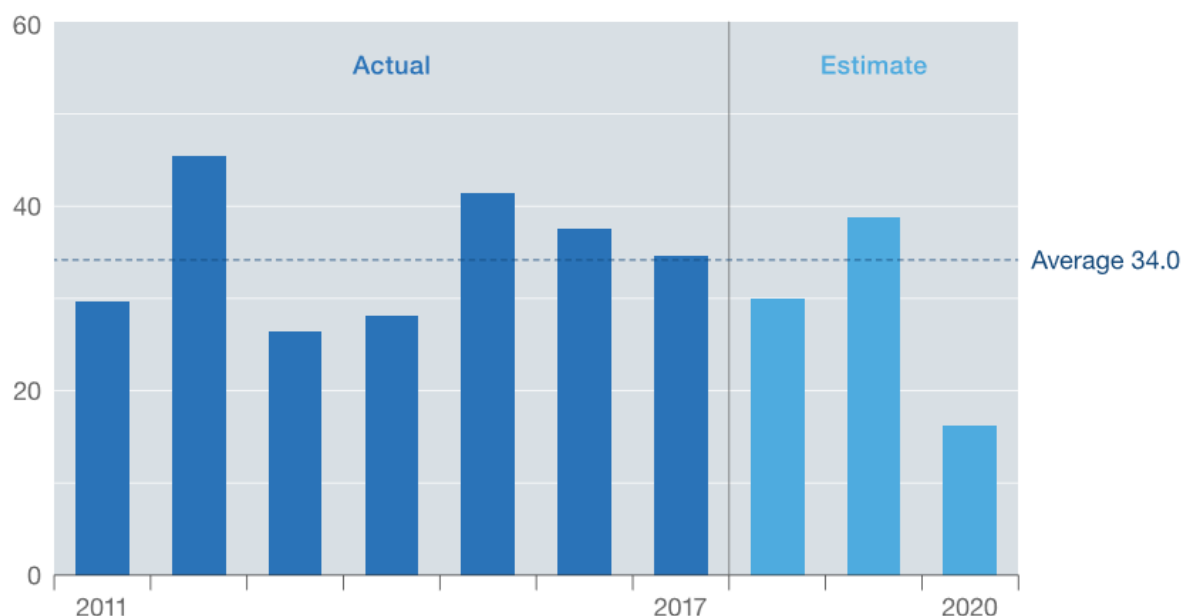
Dans le secteur des biotechnologies, on combine plusieurs processus brevetables pour arriver à une molécule complexe. La chimie classique, souvent ne dispose que d'un seul brevet : le principe actif.

Ce phénomène s'observe aussi par exemple dans le marché OTC avec notamment le processus d'extraction de la plante breveté par exemple.

En dehors de l'activité de propriété intellectuelle nécessaire pour rester compétitif, la diversité du portefeuille présente aussi un enjeu majeur dans la stratégie d'une entreprise.

La valeur totale des revenus à risque liés aux brevets expire au cours des 3 prochaines années, pour les 25 plus grandes sociétés pharmaceutiques, elle est d'environ 85 milliards de dollars.

Top 25 pharmacos worldwide, revenue at risk due to patent expirations,^{1,2} \$ billion



¹Measured as the sum of drug revenue from the year prior for all drugs with commercially relevant patent expirations in each year.

²Year of drug-patent expiration refers to the date of expiration of the first commercially significant patent in the drug's relevant key market.

McKinsey&Company | Source: EvaluatePharma

[m]https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf

On observe donc que sur 2020 la perte liée aux brevets à risque était sans précédent et que cette tendance est aussi la conséquence d'un appauvrissement des brevets importants déposés.

On parle de Brevets de molécules qui après leur développement obtiennent une ASMR (Amélioration du service médical rendu) significativement élevée, sinon ces brevets ont de fortes chances d'être annulés.

Accord sans prise de position capitalistique

Coentreprise ou Joint-venture

On observe un accroissement du nombre d'investissements minoritaires. C'est-à-dire que les entreprises décident d'investir des parts dans une autre entreprise sans prendre de pouvoir décisionnaire. Cela permet de diversifier ses investissements dans des marchés qui opèrent dans d'autres secteurs afin de sécuriser le total des actifs de son entreprise.

Pour illustrer la complexité de ces process, prenons comme exemple l'accord de Teva connu pour une position de génériqueur fort avec Procter & Gamble leader sur le marché OTC/Consumer good.

Annnonce faite le 03 novembre 2011¹⁴ avec la création d'une nouvelle entité PFT healthcare basée à Genève. Le but était de fusionner les portefeuilles de produits OTC pour proposer plus de produit dans plus de pays.

"Le partenariat de P&G avec Teva crée un ensemble de capacités inégalé dans l'industrie ", a déclaré Bob McDonald, président du conseil, président et chef de la direction de P&G lors de l'annonce. "A partir d'aujourd'hui, notre activité combinée de soins de santé grand public offrira plus de produits OTC de marque à un plus grand nombre de consommateurs dans plus de régions du monde."

Lors de l'annonce, un objectif était annoncé : atteindre le potentiel de 4 milliards de dollars en ventes annuelles vers la fin de la décennie, avec une forte croissance continue au-delà avec les lignes directrices suivantes :

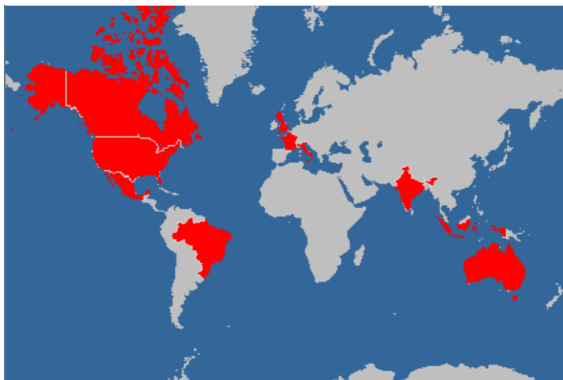
1. En optimisant l'activité de base, d'environ 1,3 milliard de dollars de chiffre d'affaires, en associant les capacités de pointe de chaque société aux marques et

¹⁴<https://www.boursier.com/actions/actualites/news/procter-gamble-partenariat-avec-teva-pharmaceutical-industries-457146.html>

activités existantes de l'autre société. P&G apportant la meilleure compréhension des consommateurs, une image de marque, un meilleur design et un meilleur merchandising en magasin aux principales marques de Teva, telle que ratiopharm. Teva apportant aux principales marques de P&G, dont Vicks, Metamucil et Pepto-Bismol, une distribution pharmaceutique plus profonde et plus large, y compris sa force de vente pharmaceutique et de solides relations avec les pharmacies, des capacités réglementaires plus larges et de nouvelles technologies.

2. En élargissant le portefeuille de produits et de marques des activités actuelles de chaque société à un plus grand nombre de pays parmi les plus importants et les plus dynamiques de l'industrie des produits de gré à gré. L'empreinte géographique combinée de Teva et de P&G couvrira désormais la plupart des marchés clés.

A l'époque on avait les couvertures géographiques suivantes :



Position de leader de P&G



Position de leader de TEVA



Résultante : Teva + P&G à l'assaut de la Chine

2. Autres synergies de portefeuille : expansion dans de nouvelles catégories de produits au fil du temps, P&G a une forte présence dans les catégories toux/froid, bien-être digestif et diagnostics féminins. Le portefeuille de Teva comprend lui de nombreuses technologies et des marques de premier plan dans d'autres catégories clés de produits en vente libre comme les vitamines, les minéraux et les suppléments, les analgésiques, les médicaments pour la peau et les commutateurs générique vers OTC potentiels. Plusieurs des marques Teva existantes sont des leaders locaux et offrent un potentiel d'expansion mondial ou régional. En outre, certaines des technologies de Teva peuvent être utilisées presque immédiatement pour étendre le portefeuille de P&G à de nouvelles sous-catégories dans le monde entier, y compris aux États-Unis.

4. Conduire des synergies d'échelle et de coûts en tirant parti de l'échelle et de l'efficacité opérationnelle à la pointe de l'industrie de chaque entreprise. Par exemple, P&G apportera à l'entreprise des synergies en matière d'achats médias, compte tenu de sa position de premier annonceur mondial. Teva apportera échelle et efficacité au développement et à la fabrication des produits, en capitalisant sur sa position de premier fournisseur mondial de médicaments.

En résumé :

→ P&G amène sa forte image de marque, Teva des produits à fort potentiel.

→ P&G amène une connaissance des consommateurs et du merchandising, TEVA ses connaissances et expertise sur les réseaux de distribution.

Une présence géographique et un portefeuille produit complémentaire.

Cette alliance a pris fin officiellement le 19 Avril 2018¹⁵

Aucun transfert financier à la signature comme le précise la note « *Aucun transfert financier net (matériel) significatif entre Teva et P&G ne résultera de la dissolution.* »

Les raisons de la séparation : un écart important entre nos résultats, performances ou réalisations futurs et ceux exprimés ou suggérés par ces déclarations prospectives.

¹⁵<https://www.businesswire.com/news/home/20180419005536/en/Teva-and-the-Procter-Gamble-Company-Have-Agreed-to-Terminate-the-PGT-Healthcare-Partnership>

La stratégie de Teva a dû se recentrer sur le secteur des génériques avec l'accroissement de la concurrence sur ce secteur, l'érosion des prix et l'arrivée du nouveau marché des biosimilaires.

Une séparation vraisemblablement en bons termes :

"Nous avons beaucoup profité du partenariat PGT et nous nous séparons en bons termes ", a déclaré Sven Dethlefs, Vice-président exécutif de Teva, Marketing mondial et portefeuille. "Nous continuerons à développer notre activité OTC, basée sur des marques de confiance, en tant qu'activité clé à long terme et en croissance pour Teva. Il s'agit d'une étape dans notre processus plus large d'intégration et de concentration, qui nous permet de mieux exploiter les synergies entre nos activités OTC et génériques. Le déménagement crée une plate-forme solide pour une forte activité de Teva OTC, en utilisant les actifs provenant de PGT et des marques OTC acquises principalement par Actavis en 2016."

Tom Finn, président de P&G, Global Personal Health Care, a ajouté : " La coentreprise PGT Healthcare a connu un grand succès, mais la décision de la dissoudre est dans le meilleur intérêt des deux parties. Nous remercions les employés de Teva qui se sont associés à nous et nous leur souhaitons bonne chance dans l'exploitation de leurs activités indépendantes de gré à gré à l'avenir."

Le rôle du contrôle et l'importance de la confiance

Lorsque ce type de coentreprise se met en place, la configuration asymétrique de l'alliance reflète une dépendance entre un allié « dominé » en quête de ressources et un allié « dominant » imposant sa position stratégique.

En effet même si ce type d'opération se fait souvent entre des entreprises de même taille, il existe toujours une asymétrie. La personne nommée à la tête de cette coentreprise est historiquement issue d'un bord ou de l'autre et c'est donc la première représentation de l'absence de neutralité totale dans les décisions futures. Dans le cadre de PGT healthcare par exemple, le CEO venait de P&G et y est retourné à la fin du partenariat.

En dehors de la partie visible, c'est toute la partie immergée de l'iceberg qui contribue à la réussite ou à l'échec de ce type de manœuvre stratégique : La culture d'entreprise, l'identité du management et autres caractéristiques sensibles qui sont communes avec l'intégration d'une entreprise post acquisition.

Le caractère asymétrique d'une alliance peut s'évaluer à travers plusieurs critères tels que :

- La taille des partenaires (TPE, PME, Grande Entreprise)
- L'origine géographique (pays développés, pays en voie de développement, pays émergents, pays en transition, pays les moins avancés)
- Le niveau d'expérience dans les coopérations (inexistant, faible, élevé)
- La culture d'entreprise ; la spécificité des actifs échangés
- L'urgence de la situation.

Le rôle du contrôle

Le partage du capital représente le niveau d'engagement de l'entreprise. Toutefois, la corrélation entre les modalités et les degrés de contrôle et la performance des alliances stratégiques n'est pas évidente. Geringer et Hebert définissent le contrôle comme « le processus par lequel une entité influence, à divers degrés, le comportement ou les résultats d'une autre entité, à travers l'utilisation du pouvoir, l'autorité ou d'autres mécanismes bureaucratiques, culturels ou informels ». ¹⁶

La littérature sur la relation du contrôle des parents et de la performance dans une joint-venture est divisée en deux groupes de résultats où on trouve le contrôle partagé et le contrôle dominant.

D'un côté, les recherches montrent que le partage équitable du capital entre les parents a un impact positif parce que les niveaux de confiance et de tolérance mutuels sont plus élevés (Yan et Gray, 1994).

Alors que d'un autre côté Killing (1983) a trouvé que les alliances avec un partenaire dominant sont plus performantes que celles avec un management partagé.

¹⁶ https://www.cairn.info/load_pdf.php?ID_ARTICLE=RSG_266_0043

Le rôle de la confiance

Ring et Van de Ven¹⁷ définissent la confiance comme « l'intégrité morale qui amène à des normes mutuelles de liens socio-psychologiques, de sentiments, et de relations amicales. »

L'adoption d'un mécanisme de confiance au sein des alliances stratégiques est génératrice de nombreux avantages tels que la résolution des problèmes et des conflits ; l'aboutissement à l'engagement ; la réduction des coûts de transaction ; etc.

Selon Brulhart (2005,), la confiance peut être considérée comme « la conviction partagée par les parties qu'en situation d'incertitude ou face à des circonstances imprévues, aucun des partenaires n'adoptera un comportement opportuniste pour exploiter les faiblesses de l'autre, et chacun agira en fonction de règles de comportement jugées acceptables ».

La notion de confiance est généralement associée à la vulnérabilité des partenaires de l'alliance en condition de risque et d'interdépendance. La perception du risque émane de la probabilité du comportement opportuniste d'un partenaire qui viserait à réaliser des gains additionnels au détriment de l'intérêt collectif. Cette incertitude a été définie par Das et Teng (1998) comme un « risque relationnel ». Dans cette perspective, les firmes doivent réduire le niveau de l'incertitude en augmentant la prévisibilité de la satisfaction du comportement coopératif.

La définition proposée par Mothe et Ingham sur le sujet est que la confiance est un « état psychologique comprenant l'intention d'accepter la vulnérabilité basée sur des attentes positives des intentions ou des comportements mutuels ».

Les critères suivants sont des moyens de juger objectivement et subjectivement de la pertinence d'un contrôle

¹⁷ <https://www.istor.org/analyze/?refreqid=excelsior%3Af4243e483a9abc2bc66eaac4626b5b26>

| | Indicateurs |
|----------------------------|---|
| Mesures objectives | <ul style="list-style-type: none"> - Indicateurs financiers - Survie de l'alliance - Durée de l'alliance - Instabilité de la forme juridique et/ou la structure de propriété |
| Mesures subjectives | <ul style="list-style-type: none"> - Perception du degré de réussite ou d'échec - Confiance - Risque relationnel - Opportunisme - Engagement - Réciprocité - Capital relationnel |

(Source : Adapté de Geringer et Hebert, 1991)¹⁸

Autres facteurs qui compliquent le rapprochement de deux entités avec une stratégie de gouvernance différente :

- Ces stratégies sont rarement simples, impliquant souvent une séparation des activités existantes avant de rassembler des actifs (faire le tri dans le portefeuille)
- Il existe des problèmes de calendrier et glissements fréquents en raison de la complexité et du manque de compréhension des tâches (compréhension du changement)
- Des problèmes incontournables sont ceux relatifs aux systèmes, aux actifs et aux employés transférés dans la nouvelle entreprise et la nécessité qu'ils s'adaptent ou se modulent au nouveau système. (Résistance au changement)

¹⁸ https://www.researchgate.net/publication/5222550_Measuring_Performance_of_International_Joint_Ventures

Licensing

Le licensing ou octroi de licence désigne l'achat de l'exploitation d'une molécule ou autre produit de santé breveté.

En quelque sorte, l'industriel qui détient le brevet délègue la distribution et promotion à un tiers tout en restant le propriétaire de l'invention.

Prenons l'exemple de Santhera Pharmaceuticals. En février 2018¹⁹, l'entreprise pharmaceutique a obtenu une licence pour un actif de fibrose kystique en phase clinique de Polyphor, une entreprise privée suisse de biotechnologie.

Dans le cadre de cet accord, Santhera s'est chargée du développement et de la commercialisation du médicament à l'échelle mondiale et pourra l'utiliser pour élargir son pipeline. Entre-temps, Polyphor a reçu 6,5 millions de dollars US à l'avance et recevra 121 millions de dollars US supplémentaires si le médicament franchit les étapes prédéfinies (aussi appelées milestones).

Polyphor recevra également des redevances sur les ventes nettes futures aussi appelées royalties qui correspondent généralement à 5% du CA du produit. Ce chiffre reste à caractère indicatif car l'ensemble des schémas d'actions reste possible.

Dans cet accord, Santhera est le concessionnaire de licence, ce qui signifie qu'elle bénéficie d'un droit de licence pour un produit de Polyphor ; Polyphor, qui octroie une licence pour son produit à Santhera, est le concédant de licence.

¹⁹<https://www.globenewswire.com/news-release/2018/02/15/1348478/0/en/Santhera-Obtains-Worldwide-Exclusive-License-from-Polyphor-to-Develop-and-Commercialize-Clinical-Stage-Candidate-for-Cystic-Fibrosis-and-Other-Pulmonary-Diseases.html>

Autre exemple avec Biogen et Alkermes¹⁹, qui développent et commercialisent un traitement contre la sclérose en plaques. L'accord concerne le développement et la commercialisation.

Selon les termes de l'accord, Biogen recevra une licence mondiale exclusive pour commercialiser l'ALKS 8700 et devra en contrepartie

1. Verser une redevance d'un montant moyen autour de 13 à 19% des ventes nettes.
2. Rembourser 50 % des coûts de développement en 2017, soit 28M\$.
3. Verser des paiements d'étape d'une valeur totale maximale de 200M\$ en fonction de certaines réalisations cliniques et réglementaires.

De son côté Alkermes restera responsable des interactions réglementaires avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine par le biais de l'approbation potentielle de la demande de nouveau médicament (NDA).

Enfin la division vaccins de Sanofi Pasteur, a également signé il y a trois ans²⁰ un accord de licence avec SK Chemicals pour la technologie du vaccin contre la grippe afin de développer des vaccins à large protection.

Selon les termes de l'accord, Sanofi Pasteur versera à SK Chemicals jusqu'à 155 millions de dollars, y compris des paiements d'étape, pour la licence de la technologie de fabrication de vaccins antigrippaux sur culture cellulaire de SK Chemicals.

¹⁹ <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-alkermes-announce-license-and-collaboration-agreement>

²⁰ <http://www.theinvestor.co.kr/view.php?ud=20180212000851>

Avantages de l'octroi d'une licence

Ces accords sont populaires car ils permettent à une entreprise d'assumer une partie du fardeau financier ou technologique associé au développement du produit d'une autre entreprise. Les deux finissent par bénéficier d'une réduction du risque lié au projet avec en contrepartie un partage contractualisé des bénéfices qui découlent des ventes.

Cela permet aussi de mettre au profit d'une entreprise qui n'en possède pas un réseau de promotion et de distribution.

Dans les accords de licence la responsabilité est partagée avec généralement une entité responsable du développement et une autre de la commercialisation

L'octroi de licences devient de plus en plus courant, en partie à cause de l'afflux de laboratoires désignés biotechnologiques sur le marché. Ces entreprises sont une source clé de produits candidats prometteurs, dont les sociétés pharmaceutiques acquièrent ensuite certains droits sous licence.

L'octroi d'une licence est rentable, puisque le fardeau financier du développement de produits est partagé. C'est aussi un risque moindre pour l'entreprise, car elle peut conclure des ententes fondées sur des résultats précliniques ou cliniques prometteurs.

En comparant cela au processus traditionnel de découverte de médicaments, où une entreprise se lance dans un projet en investissant massivement dans son développement - le tout avec peu de données à l'appui, des attentes avant la fin des essais ou du moins leur avancée significative.

L'octroi de licences est également très intéressant lorsqu'on le compare aux acquisitions ou fusions directes. Comme l'a écrit Aaron Smith pour CNN Money, " avec des licences, les compagnies pharmaceutiques n'achètent que les droits des

médicaments expérimentaux qui les intéressent, et elles n'ont pas à s'occuper des problèmes ou technologies non désirées de la compagnie ".

Pour les laboratoires avec des aires thérapeutiques de prédilection, la stratégie en plus de chercher par tous les moyens à protéger leur portefeuille actuel de toute forme de concurrence, est aussi d'être en quête perpétuelle des traitements de demain afin de se les approprier. Il en va de leur notoriété et du renforcement de leur légitimité sur des segments stratégiques.

Tout cela signifie que l'obtention d'une licence peut être très attrayante tant pour les sociétés pharmaceutiques le concédant comme le bénéficiaire de la licence ainsi que pour leurs investisseurs respectifs. Mais, comme nous l'avons mentionné plus haut, elle peut aussi engendrer de la confusion - confusion qui peut mener à des décisions peu éclairées de la part des investisseurs.

Comprendre l'octroi de licences

Tout comme les entreprises pharmaceutiques sont toujours à la recherche du prochain médicament à succès, les investisseurs sont à la recherche de l'entreprise qui le développera. C'est pour cette raison que les accords de licence peuvent être perçus comme étant quelque peu décevants - même si un médicament connaît un succès fou, ses profits devront être partagés entre deux sociétés pharmaceutiques, et donc deux groupes d'actionnaires.

C'est le cas d'Eliquis, un anticoagulant développé conjointement par Pfizer et Bristol-Myers Squibb. La découverte et l'avancement clinique ont été complétés par BMS, qui n'ont joint leurs forces à celles de Pfizer qu'à l'entrée en phase avancée des essais cliniques.

Il était destiné à être un nouvel arrivant sur un marché qui profiterait à un grand nombre de patients. Pourquoi partager les profits avec une autre entreprise, et une autre qui arrive en retard au jeu ?

Comme l'explique John LaMattina dans Forbes²¹, à l'époque de la transaction, il y avait encore beaucoup de questions sur le succès d'Eliquis. Le marché des anticoagulants est un marché concurrentiel, et rien ne garantissait que ce médicament s'avérerait plus efficace que des produits similaires également en développement. De plus, les essais de phase III sont coûteux et Bristol-Myers Squibb faisait, à l'époque, face à un budget de R&D serré.

Dans le cas de Pfizer, Bristol-Myers Squibb a allégé le fardeau financier et donc le risque inhérent à la mise sur le marché d'Eliquis. Il a fallu beaucoup de temps pour lancer le médicament, mais aujourd'hui, c'est l'une des principales sources de revenus, ce qui rapporte des profits aux deux sociétés pharmaceutiques.

Les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques se tournent de plus en plus fréquemment vers des accords de licence et de collaboration - des sociétés pharmaceutiques pour mettre de nouveaux produits dans leurs pipelines et des sociétés biotechnologiques pour accéder aux ressources nécessaires pour le développement, les essais cliniques, la fabrication et la distribution.

L'importance croissante de ces accords se traduit notamment par une plus grande importance accordée aux questions antitrust. Il y a au moins deux raisons à cela :

→ Les accords de licence peuvent être conclus entre des concurrents, ou du moins des concurrents potentiels, ce qui signifie que la question de savoir si l'accord est autorisé ou non en vertu des lois antitrust est souvent une question préliminaire.

Tous les laboratoires pharmaceutiques ne sont évidemment pas concurrents entre eux et même certains laboratoires opérant sur les mêmes aires thérapeutiques peuvent avoir des périmètres bien différents. C'est aussi à ce moment-là que la coopération peut devenir fructueuse car le partage d'expertise est voué à aboutir sur une collaboration synergique.

Ces accords sont devenus si importants pour l'activité de nombreuses entreprises, tant sur le plan stratégique que financier, qu'il est essentiel de veiller à ce que leurs dispositions soient applicables. Souvent, les clauses qui traitent des questions les plus critiques pour les entreprises, telles que l'exclusivité, les obligations de non-

²¹ <https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2012/10/29/why-is-pharma-out-licensing-its-compounds/>

concurrence, les restrictions relatives au domaine d'utilisation, les restrictions concernant le développement, les restrictions territoriales et à la clientèle, et la propriété des droits de propriété intellectuelle, sont précisément celles qui seront les plus suspectes en vertu des règles antitrust et donc potentiellement les plus vulnérables aux contestations.

La nullité d'une clause spécifique peut non seulement compromettre un objectif commercial essentiel, mais elle peut aussi entraîner l'émergence d'un concurrent incontrôlé au lieu d'un allié contrôlé par contrat.

Ce sont les instances publiques qui décideront de la faisabilité de l'accord en gardant à l'esprit que leur rôle est d'éviter toute concurrence déloyale et toute situation monopolistique.

La question de savoir si les parties sont en concurrence est une question fondamentale à laquelle il faut répondre dès que possible, c'est-à-dire dès que les parties et l'étendue de la licence ou de la collaboration sont connues. S'il y a trop de chevauchement entre les parties sur le marché couvert par l'accord de licence ou de collaboration et si leur position sur ce marché est trop forte, l'opération risque de ne pas être reconnue comme légale en raison de problèmes de concurrence. Outre ce problème de seuil, la question de savoir si les parties sont des concurrents et le degré de leur pouvoir de marché cumulé peuvent affecter la portée et la durée de certaines dispositions essentielles de l'accord.

Par exemple, en vertu des règles relatives aux licences énoncées dans le règlement d'exemption par catégorie en matière de transfert de technologie, le donneur peut imposer des restrictions plus importantes à la capacité de son licencié de vendre en dehors de son territoire si les parties ne sont pas des concurrents.

La question de savoir si les parties sont des concurrents dépend de la définition du marché couvert par l'accord. Comme il a été dit précédemment, le fait que les parties

appartiennent à la même industrie des produits pharmaceutiques ne signifie pas nécessairement qu'elles sont concurrentes aux fins de la lutte contre les ententes.²²

Le fait qu'ils soient impliqués dans la commercialisation de traitements indiqués dans les mêmes aires thérapeutiques, exemple les traitements contre le cancer, ne signifie pas non plus qu'elles sont concurrentes aux fins de la lutte contre les ententes.

Dans le cas des produits pharmaceutiques, la définition du marché de produits en cause peut impliquer des enquêtes complexes sur les propriétés thérapeutiques d'un produit pour déterminer dans quelle mesure différents produits sont substituables les uns aux autres.

Dans la plupart des cas, toutefois, il est possible de se faire une idée préliminaire de la définition appropriée du marché et de l'importance des parts de marché des parties en examinant les produits regroupés au niveau 3 de la classification anatomique thérapeutique (ATC) de l'Organisation mondiale de la santé. Mais là encore cette approche ne se suffit pas à elle-même.

La Commission utilise généralement cette catégorie ATC de niveau 3 comme point de départ pour son analyse du marché en cause. Dans de nombreux cas, cette catégorie constituera le marché de produits en cause, même si la Commission conclut parfois que ce marché devrait être plus étroit.

Outre la définition du marché de produits en cause, il convient d'examiner le marché géographique en cause pour mesurer le pouvoir de marché des parties et de déterminer s'il y a chevauchement concurrentiel.

En règle générale, le marché géographique en cause des produits pharmaceutiques est considéré comme étant national en raison des nombreuses différences réglementaires entre les pays. Par conséquent, les chiffres relatifs aux parts de marché doivent être examinés pays par pays.

²² <https://www.weka.ch/themes/droit/brevets-licences-et-marques/licences/article/licence-etendue-et-exclusivite/>

La question de savoir si les parties sont des concurrents n'est pas seulement de savoir si elles vendent actuellement des produits en concurrence les unes avec les autres, mais aussi si elles sont des concurrents en ce qui concerne la technologie couverte par l'accord. Par exemple, si les parties sont les deux seules entreprises qui effectuent de la R&D sur des produits destinés à traiter une maladie spécifique, un accord de collaboration pourrait soulever d'importantes préoccupations en matière d'ententes, même s'il n'y a actuellement aucun produit sur le marché pour traiter cette maladie. L'avènement des molécules biologiques et de la médecine personnalisée renforce l'éventail des différents produits et l'ouvre même aux services, avec par exemple des plateformes technologiques. ²³

En ce qui concerne les produits couverts par l'accord de licence, même si les parties ne sont pas de véritables concurrentes sur le marché, l'accord peut soulever des problèmes de concurrence potentielle. Le règlement d'exemption par catégorie en matière de transfert de technologie traite les parties comme des concurrents potentiels si elles entraînent sur le marché sur une période d'un ou deux ans en réponse à une augmentation de prix légère mais permanente.

Dans le cas des produits pharmaceutiques, il est nécessaire de tenir compte des produits en cours d'élaboration pour traiter la question de la concurrence potentielle. En règle générale, une partie ne sera considérée comme un concurrent potentiel que si le produit est au minimum en phase III du processus de développement.

Détermination du prix de vente au détail

Dans les cas où l'une des parties est chargée de la commercialisation et de la distribution d'un produit développé conjointement pour le compte des deux parties, comme ce pourrait être le cas lorsque la collaboration implique un effort conjoint de R&D, les deux parties peuvent normalement convenir et déterminer la politique de prix du produit.

²³ https://unctad.org/system/files/official-document/ciclpd54_fr.pdf

En revanche, lorsque le produit n'est pas développé en commun, par exemple lorsqu'une partie concède sous licence les droits de propriété intellectuelle sur le produit à l'autre partie, qui est responsable de la production et de la distribution, les restrictions imposées aux prix pratiqués par la partie distributrice pourraient donner lieu à des problèmes de concurrence.

Plus précisément, toute tentative de fixation du prix ou de fixation d'un prix minimal constituera un maintien du prix de revente, qui est considéré comme une restriction caractérisée en vertu des règles relatives aux licences énoncées dans le règlement d'exemption par catégorie concernant le transfert de technologie.

Restrictions sur la production et la vente

Dans certains cas, la partie qui concède la technologie sous licence en vertu de l'accord de licence peut imposer des restrictions sur la quantité de produits pouvant être fabriqués/vendues par l'autre partie.

Si ces restrictions de la production sont considérées comme des restrictions caractérisées lorsqu'elles sont imposées sur une base réciproque dans les licences entre concurrents, elles sont généralement autorisées lorsqu'elles sont imposées sur une base non réciproque.

La Commission reconnaît que la limitation de la production peut avoir des effets pro-concurrentiels, car la capacité d'imposer de telles restrictions peut inciter les donneurs qui sont également fabricants du produit concédé à diffuser leur technologie.

Des préoccupations peuvent toutefois surgir si les parties sont puissantes sur le marché ou si la restriction de la production s'inscrit dans le cadre d'un accord plus large de cloisonnement des marchés.

Restrictions au développement

Les accords de concession de licences et de collaboration contiennent souvent des dispositions qui limitent la capacité des parties de s'engager dans le développement sur le produit licencié en dehors de la collaboration afin de les empêcher profiter des résultats de cet effort sans contrepartie.

De telles restrictions peuvent être favorables à la concurrence dans la mesure où elles incitent les parties à travailler ensemble pour créer de nouveaux produits et de nouvelles technologies. Toutefois, s'ils ont une portée ou une durée trop large, ils peuvent restreindre la concurrence en étouffant l'innovation qui, autrement, se produirait.

Les restrictions à la liberté des parties d'effectuer des activités de développement indépendamment ou en coopération avec des tiers sont des restrictions caractérisées inadmissibles dans la mesure où elles couvrent des domaines techniques non liés à la collaboration.

Obligations d'exclusivité et de non-concurrence

Outre les restrictions imposées à la capacité des parties de s'engager dans des activités de développement concurrentes, les accords de licence et de collaboration limitent souvent la capacité des parties de concurrencer l'entreprise commune aux étapes de la production et de la distribution.

En effet, ces restrictions figurent souvent parmi les dispositions les plus importantes de l'accord dans son ensemble car, dans de nombreux cas, l'objectif même de l'accord est de donner à l'une ou aux deux parties un avantage concurrentiel sur les autres parties actives dans le domaine. Par conséquent, les partenaires doivent s'engager dans l'effort commun sur une base exclusive.

Dans le cadre d'une licence de droits de propriété intellectuelle d'une partie à l'autre, il peut être interdit au donneur d'utiliser la technologie concédée sur le territoire du

preneur ainsi que de concéder la technologie à des tiers sur le territoire (les lignes directrices sur le transfert de technologie parlent alors d'exclusivité).

De telles restrictions peuvent être pro-concurrentielles dans la mesure où elles offrent au preneur la protection dont il a besoin pour l'inciter à investir dans la technologie.

De telles restrictions peuvent toutefois susciter des préoccupations en matière d'ententes et d'abus de position dominante si elles sont réciproques et impliquent des concurrents ou si le donneur détient une position dominante.

En contrepartie de l'exclusivité accordée par le donneur, il peut être interdit au preneur d'utiliser la technologie de tiers sur le territoire (les lignes directrices sur le transfert de technologie appellent cela une clause de "non-concurrence").

Les obligations de non-concurrence font en sorte que le titulaire de licence concentre ses efforts sur l'entreprise commune. Une telle restriction n'est susceptible de susciter des préoccupations en matière d'ententes que si cet accord a pour effet d'exclure des concurrents du marché.

Par exemple, si le licencié est l'une des rares entreprises disposant d'un réseau de distribution solide pour un marché de produits donné, l'obligation de non-concurrence pourrait soulever des problèmes si elle empêche les concurrents de mettre leurs produits sur le marché.

Restrictions de vente imposées par le client ou le territoire

Elles sont étroitement liées aux dispositions d'exclusivité et de non-concurrence les dispositions qui restreignent la capacité de l'une ou des deux parties de vendre à un groupe particulier de clients ou sur un territoire donné.

Les restrictions géographiques peuvent favoriser la diffusion de produits ou de technologies en protégeant un donneur de licence de la concurrence avec ses preneurs.

Pour prendre l'exemple de l'Europe, en règle générale, si une restriction territoriale vise à protéger l'une des parties à l'égard de l'ensemble de l'Espace économique européen, il est peu probable qu'elle soulève des problèmes de concurrence, à moins qu'elle ne fasse partie d'un accord mondial de partage du marché.

Par exemple, si une société pharmaceutique japonaise concède sous licence ses droits de propriété intellectuelle à une société pharmaceutique américaine pour la production et la vente du produit aux États-Unis, il est peu probable qu'une restriction imposée à la capacité du licencié américain de vendre dans l' Espace économique européen soulève des préoccupations au regard des règles de concurrence communautaires, car la société japonaise pourrait toujours invoquer ses droits de Propriété intellectuelle dans l' Espace économique européen pour empêcher ces ventes. Une telle restriction contractuelle ne ferait donc que renforcer les droits déjà existants en vertu des lois pertinentes sur la Propriété intellectuelle.

En revanche, si la société japonaise conclue une licence exclusive réciproque avec un concurrent européen en vertu de laquelle elle lui accorderait des droits exclusifs dans l' Espace économique européen et accepterait de ne pas vendre dans l' Espace économique européen, et si la société européenne accorderait des droits réciproques au Japon, une telle licence poserait probablement des problèmes de concurrence.

Toutefois, si l'accord contient des dispositions qui répartissent les clients ou les territoires dans l'Espace économique européen, ces dispositions doivent être conformes à l'ensemble des règles pertinentes. Le règlement d'exemption par catégorie pour la R&D et le règlement d'exemption par catégorie pour le transfert de technologie contiennent chacun des règles légèrement différentes sur les restrictions territoriales et les restrictions à la clientèle, il sera donc important de déterminer l'ensemble des règles applicables.

Ventes actives vs ventes passives.

Une caractéristique commune à toutes ces règles est la distinction entre ventes dites "actives" et "passives". Les ventes actives sont celles effectuées par le biais d'une sollicitation active par le vendeur, tandis que les ventes passives sont effectuées en réponse à des commandes non sollicitées. En règle générale, les restrictions aux ventes passives sont traitées plus sévèrement que celles aux ventes actives car elles peuvent aboutir à une protection territoriale absolue. Cela omet l'un des objectifs fondamentaux du droit communautaire de la concurrence, à savoir la création d'un marché unique.

Dans le cas des licences de technologie, la Commission est plus disposée à autoriser certaines restrictions sur les ventes passives, probablement parce que le preneur de licence fera des investissements importants dans la nouvelle technologie et qu'il mérite plus de protection qu'une entreprise qui ne fait que distribuer des produits.

Dans les cas où les droits de propriété intellectuelle d'un produit sont concédés sous licence à une partie en vue de leur mise au point finale dans le cadre de la production et de la vente ultérieure, le règlement d'exemption par catégorie en matière de transfert de technologie s'appliquerait et les règles relatives aux restrictions territoriales et à la clientèle seraient plus complexes, car elles diffèrent selon que les parties sont ou non des concurrents.

Dans le cas d'accords entre entreprises qui ne sont pas concurrentes, le donneur peut être empêché de réaliser des ventes actives ou passives sur le territoire du preneur. De même, le preneur peut être empêché de réaliser des ventes actives ou passives sur le territoire du donneur et de réaliser des ventes actives sur le territoire d'autres preneurs.

Dans tous ces cas, et contrairement aux licences impliquant des concurrents, il importe peu que le territoire protégé soit exclusif.

Le preneur peut également être empêché d'effectuer des ventes passives sur le territoire exclusif d'autres preneurs pendant une période initiale de deux ans à compter de la date à laquelle le preneur protégé commercialise pour la première fois le produit sur son territoire.

Redevance/ Royalties

La clause de redevance est la manière habituelle par laquelle le preneur paie le donneur pour l'utilisation de sa propriété intellectuelle dans le cadre de l'accord de licence. Les redevances calculées sur le prix du produit final, lorsque la technologie concédée fait partie du produit final, ne restreignent généralement pas la concurrence.

De même, une clause de redevance minimale qui oblige le preneur à verser au donneur de licence un revenu minimal comme condition d'octroi de la licence. Ces dernières années, la Commission a adopté une approche tolérante à l'égard d'une telle clause, reconnaissant qu'il s'agit d'une question de négociation entre les parties.

En vertu des lignes directrices sur le transfert de technologie, l'obligation faite au preneur de licence de payer des redevances après l'expiration du brevet concédé ou après que le savoir-faire soit connu du public ne restreint généralement pas la concurrence et elle est à la responsabilité des deux parties dans leur négociation.

L'approche de la Commission à l'égard de l'obligation de payer des redevances sur les produits non protégés par le droit de PI sous licence s'est également assouplie.

La jurisprudence suggère qu'une obligation de payer des redevances sur des produits non protégés est admissible si elle n'est simplement qu'une question de méthode de calcul des redevances et ne vise pas à empêcher le preneur de vendre séparément les produits protégés et non protégés.

Clauses de non-contestation

Une clause de non-contestation impose au licencié l'obligation de ne pas contester la validité ou la propriété des droits de propriété intellectuelle couverts par une licence ou résultant de la collaboration en matière de développement.

Cette restriction peut fausser la concurrence parce qu'elle peut entraîner la préservation de droits de PI invalides. Étant donné que les droits de propriété intellectuelle invalides étouffent l'innovation, ces clauses tombent généralement sous le coup de l'interdiction.

Toutefois, une clause de non-contestation relative au savoir-faire est moins susceptible de susciter des préoccupations en matière d'ententes et d'abus de position dominante car, une fois le savoir-faire divulgué, il peut être impossible de le récupérer.

Le fait d'accorder à un donneur la protection d'une clause de non-contestation entraîne une diffusion plus large de sa technologie, en particulier dans le cas des donneurs plus faibles.

Le règlement d'exemption par catégorie en matière de transfert de technologie permet expressément au donneur de résilier l'accord en cas de contestation. Pour de nombreux donneurs de licence, une disposition à cet effet constitue une protection suffisante contre les contestations du preneur de licence.

Accord de co-distribution vs co-promotion

Dans le cadre de ces accords, on peut distinguer plusieurs motivations, certaines concernant les avantages de coût et d'autres ont une portée stratégique plus générale.

Si l'un ou l'autre de ces avantages prévaut selon la forme de l'accord et le résultat final visé par les partenaires, les motivations sont fréquemment présentes quelle que soit la nature de l'accord.

La principale différence entre licence, les accords de co-promotion et de co-marketing : les accords de licence classiques ont le plus souvent un caractère d'exclusivité dans un pays donné.

En revanche, les accords de co-promotion et de co-marketing ne sont pas exclusifs, par définition, car le produit est commercialisé par au moins deux entités dans une zone géographique spécifique.

On peut considérer que les génériqueurs possèdent un réseau de délégués pharma puissant au niveau des pharmacies d'officine afin de favoriser la substitution tandis que les Big pharma détiennent des réseaux de délégués médicaux afin d'encourager la prescription.

Il est donc fréquent qu'une petite entreprise qui possède par exemple un médicament à commercialiser s'associe avec un laboratoire doté d'un réseau.

En général, la plupart des contrats d'agence pharmaceutique sont conclus entre les fabricants de produits pharmaceutiques et les sociétés de distribution agissant en qualité d'agents de l'entreprise de fabrication.

Ces ententes décrivent généralement la façon dont ils s'occuperont de l'homologation, de la commercialisation, de la vente et du soutien d'un produit pharmaceutique dans une région donnée.

Étant donné que différentes sociétés de distribution opèrent sur des territoires géographiques différents, un fabricant pharmaceutique peut avoir de nombreux contrats d'agence différents, même pour un seul produit pharmaceutique.

LES ACCORDS DE CO PROMOTION

Dans le cadre d'un accord de co-promotion, deux laboratoires pharmaceutiques (l'un, titulaire d'une licence d'exploitation d'une substance acquise auprès d'un autre laboratoire, l'autre, généralement le créateur du médicament) lancent sur le marché un seul produit, sous la même marque, avec le même prix, et une seule stratégie marketing.

Elle consiste à associer deux ou plusieurs entreprises pour fournir des produits au client final ou à influencer un prescripteur, tel qu'un médecin généraliste, un spécialiste ou un pharmacien.

Le plus souvent, le produit est fabriqué par l'un des partenaires et commercialisé par deux laboratoires.

Dans la plupart des cas, ces deux laboratoires s'associent pour commercialiser les produits de l'autre. Dans ce cas, le partenaire, comme un prestataire de services, apporte une force de vente supplémentaire. Le lancement d'une offre commune supprime toute possibilité de concurrence entre eux. Il s'agit donc clairement d'une alliance additive.

Les économies réalisées limitent l'investissement, en particulier lorsqu'un partenaire a déjà résolu un problème de recherche en suspens. Dans certains cas, le développement commercial nécessite un investissement trop élevé pour être réalisé par une seule entreprise de fabrication de médicaments, même si cette dernière peut être suffisamment importante pour développer le produit à elle seule.

Alors que les essais cliniques peuvent être sous-traités à un organisme de recherche sous contrat (CRO), de nombreuses biotechs qui ne peuvent pas sous-traiter les activités de marketing passeront un contrat avec le grand groupe pharmaceutique pour garantir un accès réussi au marché et aux patients.

En effet, comme la part de marché d'un laboratoire est souvent, mais pas toujours (voir par exemple les produits spécialisés pour le cancer, le VIH, etc.), liée au nombre de représentants médicaux, la commercialisation de produits pharmaceutiques destinés à un grand nombre de médecins nécessite la création d'un réseau de vente conséquent. Vu dans l'autre sens, une équipe de nombreux délégués médicaux entraîne une part de marché conséquente, dans un souci d'efficience et d'allocation des ressources stratégiques.

Les coûts élevés engendrés par la constitution de ce réseau rendent un partenariat attrayant car il permet de réduire les risques et les coûts plutôt que de représenter un simple investissement.

En ce qui concerne le plan commercial, l'ajout de nouveaux produits dans le même réseau, partagé avec un partenaire, ne génère intrinsèquement que des coûts marginaux supplémentaires. Dans la plupart des cas, la mise en commun des forces de vente concerne un territoire sur lequel le réseau de vente du créateur du médicament concerné est faiblement implanté, principalement en raison de la taille du réseau, ou des incertitudes du marché visé.

Depuis 1995, la société de taille moyenne UCB Pharma (Union Chimique Belge) a permis à Pfizer de co-promouvoir le médicament antiallergique Zyrtec aux États-Unis, tandis que d'autres laboratoires pharmaceutiques co-promouvent le même produit au Japon et d'autres marchés internationaux.

Une autre illustration est l'accord conclu entre les laboratoires Wellcome et la société Upjohn pour maximiser les ventes américaines du Zovirax de Wellcome. L'accord a en effet établi une mise en commun des réseaux de vente respectifs des deux sociétés.

Autre accord, celui entre les laboratoires Abbott et Boehringer Ingelheim Ltd pour le Flomax (en Amérique du Nord), Roche et AstraZeneca (Novaldex, aux États-Unis), et Merck & Co et Novartis Pharmaceutical Corporation (Starlix, Europe, Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud) illustre également ce point.

LES ACCORDS DE CO MARKETING

Les laboratoires peuvent également utiliser une technique appelée "co-marketing" pour optimiser la distribution de leurs produits. Dans le cadre d'un accord de co-marketing, deux (voire plusieurs) laboratoires pharmaceutiques lancent le même médicament (même formule, même forme galénique, même dose, même dossier d'AMM) sur le marché, mais sous deux noms commerciaux différents. Les accords de co-marketing associent ainsi les laboratoires collaborateurs tout en laissant la concurrence s'exercer sur le produit final. Ces alliances sont donc pratiquement invisibles sur le marché, car les alliés restent des rivaux. Le patient et le médecin peuvent ignorer le fait que c'est le même produit qui est commercialisé sous deux noms commerciaux différents.

Toutefois, la révolution des soins gérés a rendu cet avantage plus facile à acquérir car les grandes organisations de soins gérés ont suffisamment d'expérience pour surmonter cet obstacle et sélectionner, principalement sur la base du prix, le médicament qu'elles veulent inclure dans leur formulaire.

C'est pourquoi les accords de co-marketing peuvent être considérés comme pré-concurrentiels. Aux yeux du marché, chaque laboratoire a un produit différent.

Plus généralement, le co-marketing implique deux sociétés vendant le même médicament sous deux marques différentes en concurrence directe, tandis que la co-promotion permet à deux sociétés de combiner leurs ressources et de promouvoir le produit sous un seul nom.

Les accords de co-marketing se sont essentiellement développés depuis 1980, notamment sur les marchés jeunes, et pour des produits à prix élevés et à fort potentiel de croissance.

Parmi les accords destinés à mettre en avant des produits sur des marchés très concurrentiels, on peut citer le Captopril qui en France peut être prescrit sous deux noms commerciaux différents (Lopril et Captolane) ; Zocor (Simvastatine) de MSD a été vendu en France par Sanofi sous le nom de Lodale et par Boehringer Ingelheim

Ltd sous le nom de Denan. Une autre illustration est la Seprine et la Bactrim, commercialisées conjointement dans différents pays par GlaxoWellcome PLC et Roche.

Le seul exemple que j'ai pu trouver de nos jours concerne Januvia et Xelevia (sitagliptine), inhibiteur de la DPP-4 & Janumet et Velmetia (Sitagliptine/Metformine) co-marketé par MSD ainsi que les laboratoires Pierre Fabre. En effet ces stratégies sont volontairement peu connues du grand public.

Accord avec prise de position capitalistiques

Acquisition

Dans le cas où une entreprise souhaite rapidement conquérir un marché ou se renforcer, une acquisition peut être la solution la plus cohérente.

Le terme de Greenfield Investment fait référence au fait d'investir sur un marché au vu de s'y implanter en partant d'un terrain en y installant sa filiale. Cette stratégie prend plus de temps et nécessite quoi qu'il arrive une adaptation pour connaître le marché local.

Le marché pharmaceutique par ses particularités juridiques et commerciales est une culture propre à chaque pays. Partir de zéro est un défi au vu de la compétitivité actuelle mais aussi parce que bénéficier de l'expertise d'une entreprise installée localement permet

Racheter des petits laboratoires avec une forte influence locale est une stratégie particulière au moment de renforcer sa position ou de la consolider sur un marché géographique particulier.

2 exemples pour illustrer ce phénomène :

Le premier à travers les acquisitions de Teva ces 10 dernières années :

- En mars 2010²³, Teva a remporté la bataille pour le rachat du fabricant allemand de médicaments génériques Ratiopharm avec une offre de 3,7 milliards d'euros, dette comprise. Cette acquisition propulsa à ce moment-là Teva comme leader des génériques en Europe.
- En juillet 2011²⁴, Teva rachète le numéro 3 des génériques japonais, Taiyo Pharmaceutical Industry pour 934 millions de dollars.
- En octobre 2015²⁵, Teva acquiert Rimsa, une entreprise pharmaceutique mexicaine, pour 2,3 milliards de dollars.

Cette acquisition, valorisée 22 fois le prix du flux de trésorerie projetée entraîna un litige entre Teva et Rimsa directement après l'acquisition.

Teva a fermé les installations de Rimsa immédiatement après l'acquisition, invoquant des divergences entre les informations contenues dans le dossier réglementaire de Rimsa et l'actif sous-jacent, et a intenté une action contre les anciens propriétaires de Rimsa, la famille Espinosa. La famille a rejeté les demandes de Teva.

En août 2017, un tribunal de l'État de New York a rejeté la plainte pour fraude de Teva, affirmant que l'entreprise aurait dû découvrir tout problème au cours de son processus de due diligence, mais n'a pas rejeté la plainte pour rupture de contrat de Teva. Teva a déclaré à l'époque qu'elle poursuivrait l'affaire.

En octobre 2016²⁶, Teva annonce la vente de ses activités génériques au Royaume-Uni et en Irlande d'Allergan à Intas Pharmaceuticals pour environ 600 millions de livres soit l'équivalent de 770 millions de dollars.

On voit ici que la stratégie de racheter des leaders locaux en termes de réseau de distribution/ supply chain avec pour objectif d'y injecter son portefeuille produit.

²³ <https://www.reuters.com/article/us-ratiopharm-idUSTRE62H1TS20100318>

²⁴ <https://en.globes.co.il/en/article-1000664169>

²⁵ <https://www.fiercepharma.com/special-report/teva-rimsa>

²⁶ <https://www.ftc.gov/news-events/press-releases/2016/07/ftc-requires-teva-divest-over-75-generic-drugs-rival-firms-settle>

Plus récemment Zentiva a fait les deux annonces suivantes :

Le 1er Avril 2019²⁷ : Zentiva Group a.s. annonce l'acquisition de Creo Pharmaceuticals Ltd. au Royaume-Uni, une filiale d'Amneal Pharmaceuticals, Inc.

Nick Hagggar, PDG de Zentiva a déclaré : "Zentiva est ravie de confirmer l'acquisition de Creo Pharma qui renforcera la position de Zentiva au Royaume-Uni. Cette décision reflète notre confiance dans le Royaume-Uni et notre engagement profond dans le développement, la fabrication et la fourniture de médicaments de haute qualité à des prix abordables. Nous souhaitons la bienvenue à l'équipe de Creo Pharma qui a la réputation d'offrir des services de haute qualité à ses clients."

"Nous sommes heureux de rejoindre Zentiva car nous sommes convaincus que la combinaison de nos deux activités apportera de la valeur à nos clients et aux patients au Royaume-Uni. Nous croyons que la combinaison de Creo et Zentiva nous permettra d'accélérer notre croissance et de réaliser notre plein potentiel ", a déclaré Luke Hart, directeur général de Creo Pharmaceuticals Ltd.

Le 31 Mai 2019²⁸ : Zentiva Group a.s. annonce la finalisation de l'acquisition de la société pharmaceutique roumaine Solacium Pharma et de sa filiale Be Well Pharma. La finalisation de cette acquisition jouera un rôle clé dans la stratégie de croissance à long terme de Zentiva et contribuera à mieux répondre aux besoins de santé des consommateurs roumains.

"Zentiva a le plaisir d'annoncer la signature de sa première acquisition après la séparation de Sanofi au dernier trimestre 2018. Solacium complète notre activité de médicaments génériques et nous aide à développer notre division OTC et notre offre aux patients et aux consommateurs en Roumanie ", a déclaré Nick Hagggar, CEO de Zentiva.

On peut aussi citer les le rachat d'Arrow par un fabricant indien de principe actif.

²⁷ <https://www.thepharmaletter.com/article/april-2019-pharmaceutical-m-a-round-up>

²⁸ https://www.zentiva.com/news/2019/2019-05-31_pr_solacium

Dans ces 3 cas il s'agit d'opérations de consolidations qui impliquent des entités dites génériqueurs.

I. Acquisition de Portefeuille

Les groupes pharmaceutiques sont confrontés à de réelles mutations de leur environnement. Ils doivent désormais affronter de nouveaux concurrents, plus petits et très innovants.

Ainsi l'américain Gilead est désormais au septième rang grâce à ses traitements révolutionnaires de l'hépatite C alors que Sanofi ne se situe plus qu'à la onzième place (contre la quatrième place il y a dix ans). L'innovation est plus que jamais un critère déterminant de succès. Les nouvelles recherches scientifiques se sont élargies mais le coût de mise au point d'un médicament (plus de 1 milliard de dollars) n'a pas diminué.

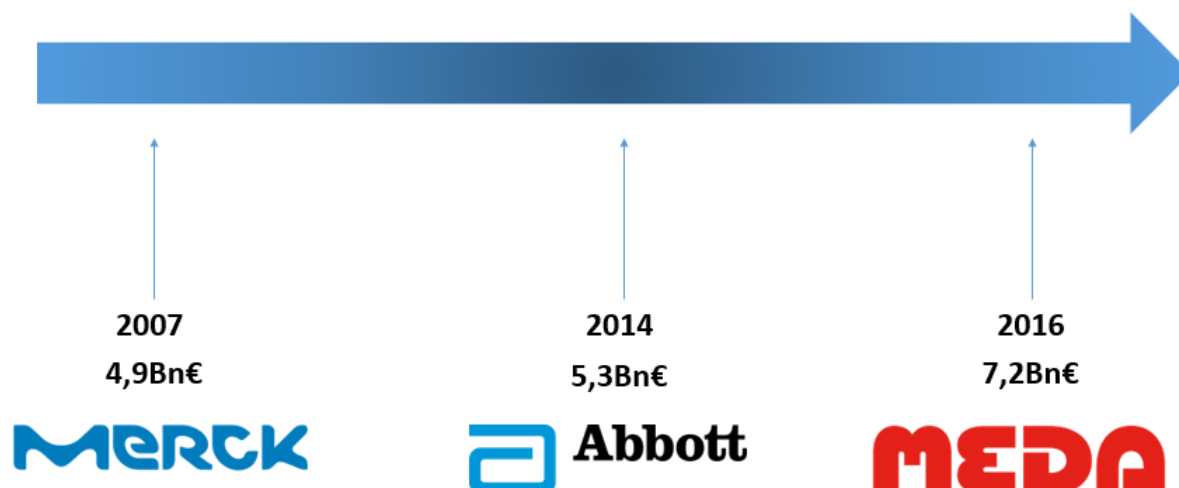
L'arrivée des médicaments génériques, qui peuvent absorber en six mois plus de 80% des ventes d'un médicament, a constitué un formidable défi.

Pour affronter cette menace, des laboratoires comme l'américain Pfizer (passé du deuxième rang au quatrième rang mondial) ou le canadien Valeant ont choisi de multiplier les rapprochements et acquisitions.

Néanmoins aujourd'hui les grands laboratoires préfèrent restreindre leur portefeuille pour se focaliser sur les métiers où ils sont déjà le mieux positionnés.

Le développement du portefeuille produit est un enjeu pour les génériqueurs qui doivent proposer un éventail de produit le plus large possible à leurs partenaires, tout en prenant soin de rester rentable.

Un exemple pour illustrer le mieux la stratégie qui peut se cacher derrière ces acquisitions stratégiques avec 3 acquisitions successives réalisées plus ou moins récemment par le laboratoire MYLAN :



A. Merck génériques²⁹

a. Contexte

Le chiffre d'affaires des activités de médicaments génériques avait atteint 1,8 milliard d'euros en 2006. Cela les hissait au quatrième rang mondial du secteur derrière l'israélien Teva, Sandoz, filiale du suisse Novartis et l'américain Barr Pharmaceuticals.

Cette cession des génériques de Merck KGaA était attendue après que ce dernier eut pris le contrôle du laboratoire suisse de biotechnologies Serono en septembre 2006 pour 11 milliards d'euros.

Les négociations ont commencé 6 mois avant avec une des enchères de départ aux alentours de 4 milliards d'euros. Ont successivement jeté l'éponge, Teva, l'islandais Actavis, les fonds Bain Capital et Apax Partners, et les indiens Ranbaxy, Dr Reddy's et Cipla.

²⁹ <https://www.reuters.com/article/us-merck-mylan-idUSL1332538820070513>

b. Stratégie

Du côté de Merck : "Nous nous sommes séparés de l'activité générique pour mieux pouvoir nous concentrer sur la chimie et l'innovation pharmaceutique." a commenté Karl-Ludwig Kley, PDG de Merck KGaA à l'époque.

Du côté de Mylan : le groupe table sur des synergies de 250 millions de dollars par an dès la troisième année "sans suppression significative d'emplois", a souligné le groupe américain.

Mylan passe au 3^{ème} rang mondial, derrière Teva et Sandoz (filiale de Novartis) et devant Barr Pharmaceuticals.

Le groupe américain accède à de nouvelles positions de leader en Australie, en Espagne, en France, au Japon, au Portugal et au Royaume-Uni.

La nouvelle gamme de Mylan compte quelque 560 composés, dont plus de 400 de Merck Generics, disponibles en formes solides à prise orale, en patchs transdermiques, en forme retard, en formes liquides stériles, en pommades ou en aérosols, et comprend des posologies courantes ainsi que des dosages élevés. (La gamme hospitalière acquise, compte 143 présentations et 47 molécules.)

Les produits phares de Dey, EpiPen* (adrénaline en stylo auto-injecteur) contre le choc anaphylactique ainsi que le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) DuoNeb* (ipratropium + albutérol) avec sa propre technique de nébulisation, font partie du contrat de cession.

Pour résumer les bénéfices qui découlent de cette transaction sont :

- ➔ Nouveaux produits/ Gain de parts de marché/ Stratégie géographique
- ➔ Spécialisation vers le générique

B. Abbott²⁹

a. Contexte

Alors qu'AbbVie tente de racheter Shire, Abbott décide d'alléger son portefeuille. Ces produits sont commercialisés dans 40 pays, principalement en Europe, au Japon, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Abbott a précisé à l'époque via un communiqué que la transaction ne concernait pas ses actifs aux États-Unis et dans les pays émergents. « Notre activité de produits pharmaceutiques de marque et de génériques se focalisera sur les marchés émergents, où les changements démographiques et l'accès croissant à la santé devraient entraîner une croissance durable », a confié Miles White, le PDG d'Abbott à l'époque.

Dans le contrat, Mylan a donc repris deux usines de production, localisées en France et au Japon. En revanche, Abbott a conservé ses sites de production situés aux Pays-Bas, en Allemagne et au Canada. Les actifs acquis par Mylan avaient généré environ 2 Mrds \$ de ventes en 2013 et emploient environ 3 800 salariés.

Ils couvraient cinq aires thérapeutiques majeures, à savoir les pathologies cardiaques liées aux troubles du métabolisme, les problèmes gastro-intestinaux, les anti-infectieux et maladies respiratoires, le système nerveux central et le traitement de la douleur, ainsi que la santé féminine et masculine.

b. Stratégie

Abbott a décidé de céder plus de 100 médicaments à son compatriote Mylan, spécialisé dans les génériques, dans le cadre d'une transaction évaluée à environ 5,3 milliards de dollars (3,9 Mrds €). Près de 90 % des produits cédés sont des médicaments de spécialité et des génériques, les 10 % restants étant des OTC (Over the Counter, soit les médicaments vendus sans ordonnance).

³⁰<https://www.reuters.com/article/us-mylan-abbott>

[idUSKBN0FJ10F20140714#:~:text=\(Reuters\)%20%2D%20Generic%20drugmaker%20Mylan,also%20cut%20its%20tax%20bill](https://www.reuters.com/article/us-mylan-abbott/idUSKBN0FJ10F20140714#:~:text=(Reuters)%20%2D%20Generic%20drugmaker%20Mylan,also%20cut%20its%20tax%20bill)

Cette opération de 5,3 Milliards \$ a été effectuée par transfert d'actions.

Les actionnaires d'Abbott recevront 105 millions d'actions Mylan à un prix unitaire de 50,20 \$, ce qui représente environ 21 % du capital de Mylan.

« Abbott ne s'attend pas à être un actionnaire à long terme de Mylan et prévoit finalement de redéployer le produit net de cette opération vers des opportunités qui pourraient être relatives au fil du temps », a cependant prévenu le laboratoire américain.

Via cette acquisition, Mylan s'attend à générer des ventes pro-forma 2014 de 10 Mrds \$. (En 2013, le génériqueur avait dégagé un chiffre d'affaires de 6,9 Mrds \$.) Les ventes 2013 d'Abbott se sont, elles, élevées à 21,85 Mrds \$.

Ce rachat présente également un intérêt fiscal pour Mylan. Le génériqueur a en effet expliqué qu'il avait l'intention de transférer les actifs acquis au sein d'une nouvelle société, New Mylan, implantée aux Pays-Bas.

Une fois le transfert effectif, Mylan fusionnera avec New Mylan, qui deviendra alors la maison-mère de Mylan. La nouvelle entité sera renommée Mylan N.V. Elle sera dirigée par l'équipe de management actuelle du groupe de génériques et conservera son siège social à Pittsburgh, aux États-Unis. Cette démarche rappelle celles d'autres groupes américains, notamment Pfizer et AbbVie, qui ont tenté de se domicilier fiscalement aux Royaume-Uni via les acquisitions d'AstraZeneca et Shire. Et ce phénomène ne se limite pas qu'au secteur pharmaceutique. D'après l'AFP, de nombreux groupes veulent se domicilier hors des États-Unis, où ils estiment l'impôt sur les sociétés (35 %) trop élevé.

Pour résumer les bénéfices qui découlent de cette transaction sont :

- Nouveaux produits en portefeuille et nouvelles aires thérapeutiques
- Optimisation juridique & fiscale

C. Meda³¹

a. Contexte

Mylan annonça en février 2016 l'acquisition de la société pharmaceutique suédoise Meda Aktiebolag dans le cadre d'une opération de cash & stock d'une valeur de 7,2 milliards de dollars - une combinaison considérée comme une plate-forme pour une croissance durable et à long terme.

Une fois l'acquisition finalisée, la société issue du regroupement avait pour ambition de devenir un leader pharmaceutique mondial, avec un portefeuille équilibré de plus de 2000 produits dans les segments des médicaments de marque et de spécialité, des génériques et des médicaments en vente libre, vendus sur plus de 165 marchés dans le monde.

L'acquisition de Meda permettait également à la société néerlandaise Mylan d'entrer sur un certain nombre de nouveaux marchés émergents attrayants, dont la Chine, l'Asie du Sud-Est, la Russie, le Moyen-Orient et le Mexique, ainsi que la présence de Mylan en Inde, au Brésil et en Afrique.

Mylan et Meda avaient une présence thérapeutique hautement complémentaire, ce qui entraîna donc la naissance un acteur mondial de premier plan dans le domaine de l'allergie/respiratoire et permettra d'atteindre une masse critique en dermatologie et en douleur, offrant de plus grandes opportunités de croissance dans ces catégories.

"Notre acquisition de Meda nous permettra d'accélérer et de mettre en œuvre la vision et la stratégie claires et convaincantes que nous avons continuellement communiquées à nos actionnaires, et de réaliser une fois de plus une transaction qui créera une valeur importante ", a déclaré Robert Coury, président exécutif du conseil de Mylan. "Meda est un atout unique et stratégique, avec une main d'œuvre de haute

³¹[https://www.reuters.com/article/us-meda-m-a-mylan-nl-idUSKCN0VJ2IK#:~:text=\(Reuters\)%20%2D%20Generic%20drugmaker%20Mylan,to%20buy%20the%20Swedish%20company.&text=Meda%20makes%20branded%2C%20over%2Dthe%2Dcounter%20and%20generic%20drugs](https://www.reuters.com/article/us-meda-m-a-mylan-nl-idUSKCN0VJ2IK#:~:text=(Reuters)%20%2D%20Generic%20drugmaker%20Mylan,to%20buy%20the%20Swedish%20company.&text=Meda%20makes%20branded%2C%20over%2Dthe%2Dcounter%20and%20generic%20drugs)

qualité, qui s'ajoutera à notre plateforme mondiale puissante, diversifiée et durable et offrira de nouvelles opportunités intéressantes pour Mylan, ses actionnaires et toutes nos autres parties prenantes.

M. Coury a poursuivi : "Nous pensons que Mylan occupe aujourd'hui une position unique dans l'espace pharmaceutique mondial, avec des fondamentaux très solides et une longue et fructueuse expérience dans l'exécution de toutes les acquisitions et opportunités organiques précédentes. Nous avons structuré cette transaction d'une manière qui optimise notre bilan tout en nous laissant une grande flexibilité financière pour continuer à compléter nos activités avec d'autres opportunités intéressantes."

De même, les cadres supérieurs de Meda sont d'avis que l'opération constitue un complément stratégique convaincant, particulièrement dans un environnement où l'envergure et la portée deviennent de plus en plus importantes.

"Pendant plus de 10 ans, j'ai eu le privilège de faire partie de Meda pour la première fois et, plus récemment, de la diriger ", a déclaré le directeur général de Meda à l'époque, le Dr Jörg-Thomas Dierks. "Je crois que Meda est une organisation exceptionnelle qui n'a cessé de se renforcer et qui a un profil de croissance solide et bien défini pour l'avenir.

Il insista sur le fait que "La transaction proposée avec Mylan est très convaincante d'un point de vue stratégique. je pense que Meda sera un partenaire solide pour Mylan et apportera une valeur ajoutée à Mylan. Les deux activités sont très complémentaires et l'activité combinée bénéficiera d'une forte présence thérapeutique dans les domaines de l'allergie respiratoire, de la dermatologie et de la douleur et de l'inflammation, ainsi que d'un renforcement de notre masse en Europe et aux Etats-Unis."

La transaction fut approuvée à l'unanimité par le conseil d'administration de Mylan et recommandée à l'unanimité par le conseil d'administration de Meda. L'opération est soumise au respect d'un certain nombre de conditions habituelles, notamment l'approbation des autorités de la concurrence compétentes, mais n'est pas soumise à l'approbation des actionnaires de Mylan.

b. Stratégie

Assurer une croissance stable à long terme.

Mylan devient une entreprise avec plus de 2000 spécialités entre médicament éthique/OTC et génériques.

Pour résumer, les bénéfices qui découlent de cette transaction sont :

- Nouveaux produits en portefeuille et nouvelles aires thérapeutiques
- Une ouverture plus grande sur des segments OTC

Plus récemment le groupe a annoncé une opération de Reverse Morris Trust Transaction avec la division Upjohn de Pfizer. Cette opération comparable à une Fusion a donné naissance à Viatrix.

Pour résumer, les bénéfices qui découlent de cette transaction sont :

- Economies d'échelle en frais généraux et administratif
- Couverture géographique globale et équilibrée

II. Acquisition de molécules

A. Molécules de haute technologie

Cette partie est a priori hors scope mais elle est importante à mentionner.

Il s'agit d'une étude menée par un fond d'investissement privé et dont les résultats m'ont été gracieusement partagés. Les mesures d'anonymat nécessaires ont été prises afin de ne pas dévoiler l'identité du cabinet.

Contexte de l'étude :

- 21 Biotech étudiées (20 américaines 1 Européennes)
 - 5 types de thérapies géniques & 1 vaccin (Lymphome, SMA, Maladie des yeux, B-Thalassémie, Mélanome)
- Majorité d'Anti adeno Virus (les seuls lentivirus sont les Car-T de bluebird et les anti HSV1 de Amgen)
- Acheteurs : Novartis, Roche, Biogen, Pfizer, Arnicus, Sarepta, PTC
- Aires thérapeutiques : yeux, système nerveux, muscle, foie

| \$M | Valorisation IPO | Prix d'achat |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|
| Préclinique positive | 430 | 337 |
| Phase I/II en cours | 396 | 680 |
| Phase III | 433 | 6750 |
| Post AMM | 717 | |

Ce marché est actuellement très dynamique. Entre la E-santé et les biotechnologies de nombreux entrepreneurs et/ou scientifiques se lancent dans des marchés niche. Le développement phase 1,2 puis 3 est une étape longue, chère et complexe du développement d'un médicament.

C'est pourquoi, comme on peut le constater ci-dessus, les introductions en bourse et les acquisitions de ce type d'entreprise se fait à différents montants, à différents stades et a différents montants.

De plus, ces étapes importantes nécessitent de gros investissements juridiques et financiers. Ils représentent à chaque fois soit l'autorisation d'aller plus loin soit un arrêt du projet. C'est donc pour cela qu'on voit un tel écart de prix en fonction de quelle marche a été franchie.

Les fonds d'investissement, de Venture capital ou de Private Equity sont à l'affut de ce type de petites entreprises car elles sont à la source de produits à haut potentiel en termes de valeur ajoutée.

Une démarche de levée de fonds demeurant certes peu commune mais désormais possible pour la biotechnologie est le crowdfunding.

Au cours de la dernière décennie, le crowdfunding est devenu un moyen populaire de financer toutes sortes de projets et de produits. La biotechnologie ne fait pas exception, mais beaucoup se demandent si le risque élevé et la nature à long terme de l'investissement dans l'industrie de la biotechnologie en font un bon choix pour le financement par actions.

Quand vous entendez le terme crowdfunding, vous pourriez penser à des plateformes comme Kickstarter, où les gens peuvent payer un produit à l'avance pour financer l'entreprise qui va le créer.

Le modèle a connu un grand succès pour de nombreuses start-ups, mais les entreprises de biotechnologie suivent souvent une stratégie différente où les investisseurs prennent une participation dans l'entreprise plutôt que dans un produit. Connu sous le nom de financement par capitaux propres, ce modèle devient une option de plus en plus courante pour les jeunes entreprises de biotechnologie afin de réunir les fonds dont elles ont besoin pour démarrer leur entreprise. Surtout pour ceux qui travaillent dans le domaine médical, où la mise au point d'un médicament peut prendre plus d'une décennie.

Par le passé, le crowdfunding a été accueilli avec un certain scepticisme dans l'industrie biotechnologique, un domaine où l'investissement dans les entreprises privées a traditionnellement été dominé par des investisseurs en capital-risque hautement spécialisés. Le modèle est utilisé par les entreprises de biotechnologie en Europe depuis plus d'une décennie maintenant, alors quel est le verdict ? Est-ce que ça marche vraiment ?

Un outil utile pour les startups biotechnologiques ?

Une société de biotechnologie lève généralement entre 100 000 et 1 million d'euros par le biais d'un crowdfunding en fonds propres. Bien qu'il faille des dizaines de millions de dollars aux entreprises biotechnologiques pour mettre leurs produits sur le marché, ces montants peuvent faire une grande différence au début du parcours d'une jeune entreprise biotechnologique.

C'est le cas d'Ecrins Therapeutics, société française développant de nouveaux médicaments contre le cancer, qui a réalisé son premier appel public à l'épargne en 2015 en levant 660 000 euros. "Le projet en était à un stade trop précoce pour aller voir les investisseurs institutionnels, qui s'y intéressent généralement dès que les projets pharmacologiques approchent du stade clinique et que le ticket d'investissement s'élève à plusieurs millions d'euros ", me dit Andrei Popov, CEO

d'Ecrins Therapeutics. "Le Crowdfunding, au contraire, est bien adapté aux entreprises qui recherchent plusieurs centaines de milliers et est entièrement compatible avec d'autres petits investisseurs, tels que les business angels."

La collecte de fonds a permis à Ecrins de mener à bien les études sur les animaux nécessaires au démarrage de son premier essai chez l'homme.

L'entreprise a ensuite procédé à une deuxième ronde de financement par la foule qui l'a aidée à obtenir l'approbation réglementaire pour commencer les essais cliniques. "Après avoir terminé la première collecte de fonds, nous avons continué à recevoir des messages d'investisseurs potentiels qui n'avaient pas saisi l'occasion ", explique Popov.

Ecrins a été financé par le biais de la plateforme française de crowdfunding d'actions WiSeed. Active dans de nombreux autres domaines d'investissement, la plate-forme a commencé à soutenir le démarrage d'entreprises dans le secteur de la santé, notamment dans les biotechnologies et les technologies médicales, en 2015.

"La différence avec les fonds institutionnels, c'est que nous pouvons leur donner accès à des fonds au moment de la vie de l'entreprise, ils ne trouveront pas de fonds ", m'a dit Louise Chopinet, BD Manager chez WiSeed. "Nous sommes capables de prendre plus de risques que les fonds d'investissement classiques."

Par rapport à la collecte de fonds auprès des sociétés de capital-risque, l'un des principaux avantages du crowdfunding est sa rapidité. "Le crowdfunding en fonds propres est probablement le moyen le plus rapide de lever des fonds ", estime Daniel Oliver, PDG de Capital Cell - une plateforme de crowdfunding spécialisée dans les sciences de la vie qui travaille avec des entreprises en Espagne et au Royaume-Uni.

"Au Royaume-Uni ou aux États-Unis, les sociétés de capital-risque peuvent être assez rapides, mais si vous êtes en Espagne ou en Italie, il n'est pas rare qu'il faille entre 6 et 12 mois, voire plus, pour investir. Equity crowdfunding vous offre la possibilité d'obtenir le financement en 1 à 4 mois."

"Un autre avantage est l'indépendance. Les sociétés de capital-risque sont conçues pour réaliser des investissements plus importants et demandent généralement à l'entreprise des conditions très difficiles, ce qui signifie qu'elles peuvent prendre jusqu'à 50 à 70 % des fonds propres de l'entreprise et qu'elles siègent normalement au conseil."

Ces conditions peuvent constituer un problème pour attirer de nouveaux investisseurs lors de rondes ultérieures et interférer avec la gestion à un stade où l'entreprise pourrait avoir besoin de plus de flexibilité. En revanche, les plates-formes de crowdfunding d'actions de différents pays européens prennent généralement des participations aussi faibles que 5 % et jusqu'à 25 %.

Cela ne signifie pas nécessairement que le crowdfunding est toujours le bon choix pour une entreprise. Les sociétés de capital-risque, les subventions et les prêts peuvent être des options appropriées pour les biotechnologies.

"Ce n'est pas une meilleure option, mais une façon complémentaire de financer l'entreprise " déclare Laurent Nguyen, PDG de Bionure. Cette société espagnole développe actuellement un médicament contre la sclérose en plaques et a obtenu un financement record de 1,1 million d'euros grâce à Capital Cell. Selon M. Nguyen, la ronde a permis de compléter l'argent recueilli grâce au capital de risque et aux subventions, et l'entreprise envisage maintenant une deuxième campagne de financement par la foule.

Le simple fait d'avoir l'option peut déjà faire une différence. "Sur certains marchés, et l'Espagne était l'un d'entre eux jusqu'à récemment, le manque d'alternatives a acculé les entreprises au pied du mur", a déclaré Oliver. "Des plates-formes comme Capital Cell ont brisé le statu quo, permettant aux entreprises de choisir avec qui elles travaillent et d'obtenir de meilleures conditions."

Les investisseurs peuvent commencer à investir dans des start-ups biotechnologiques avec aussi peu que 100 euros, la moyenne étant de l'ordre de plusieurs milliers d'euros. Ce qui signifie qu'une entreprise peut avoir des centaines d'investisseurs en un seul tour de financement.

Ces investisseurs ne sont pas toujours des experts en sciences de la vie. "Il y a des spécialistes, et il y en a d'autres qui ne connaissent peut-être rien à la biotechnologie, mais qui investissent à cause d'un déclencheur émotionnel ", a dit M. Chopinet. "Nous proposons des projets qui peuvent sauver des vies."

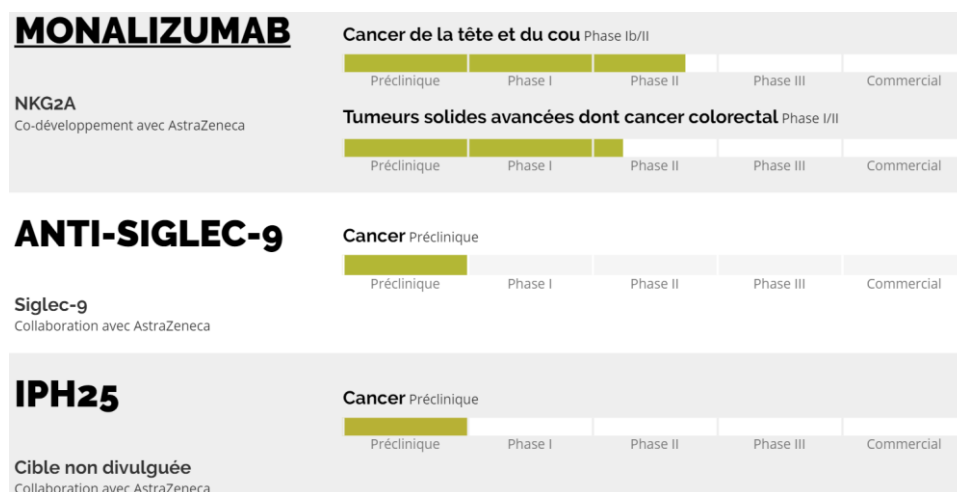
Les professionnels de la santé, qu'il s'agisse de médecins, de scientifiques, de directeurs de pharmacie, de consultants ou de conseils en brevets, sont de plus en plus attirés par les plateformes de financement public qui soutiennent les entreprises de biotechnologie.

Pour eux, investir dans un domaine où ils savent qu'il y a un besoin peut être un moyen de tirer le meilleur parti de leur argent. Si l'entreprise réussit, non seulement les investisseurs obtiendront un rendement sur leur argent, mais ils auront également contribué à un rendement pour la société.

Néanmoins, les investisseurs doivent être prêts à rester au sein de l'entreprise à long terme. "Nous prévoyons rester entre 5 et 10 ans dans les entreprises de biotechnologie où nous investissons ", a déclaré M. Chopinet. "Nous intervenons dans la phase préclinique, nous n'envisageons donc pas d'en sortir très prochainement. C'est en fait un investissement très risqué et à long terme."

L'exemple d'innate pharma

POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE



ANTIGÈNES TUMORAUX

IPH61 (NKP46 NKCE)

Cible non divulguée
Collaboration avec Sanofi



IPH43

MICA/B
Collaboration avec AstraZeneca



NKP46 NKCE

Cible non divulguée
Collaboration avec AstraZeneca

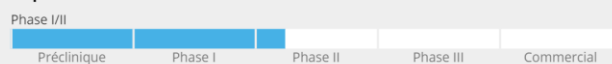


MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

IPH5401

C5aR
Programme propriétaire

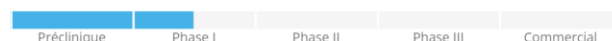
Tumeur solides dont cancer du poumon non à petites cellules et hépatocarcinome



IPH5201

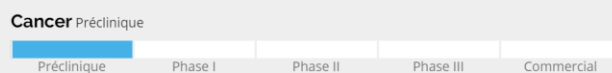
CD39
En partenariat avec AstraZeneca

Tumeurs solides avancées Phase I



IPH5301

CD73
Programme propriétaire



Présentation investisseurs

B. Molécules de faible technologie

Il s'agit-là d'une forme de sous-traitance.

L'action de sous-traitance est définie par l'article 1 de la loi 75-1334 du 31 Décembre 1975 tel que : « La sous-traitance est l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant, l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage. »

Apparue dans les années 80, la sous-traitance pharmaceutique a longtemps été cantonnée à un rôle de « dépanneur ». Différents motifs incitaient les laboratoires à faire ponctuellement appel aux façonniers : incident technique, défaut de main d'œuvre, surcroît de commande ou fabrication de produits en fin de vie. Pourtant, en

quelques années, la sous-traitance est passée du statut de fournisseur occasionnel à celui de partenaire stratégique. Elle est aujourd'hui présente à chaque étape de la chaîne du médicament.

De la recherche d'une nouvelle molécule à la production du médicament, l'industrie pharmaceutique a longtemps maintenu en interne la chaîne complète du développement d'un nouveau traitement.

Ce n'est plus le cas aujourd'hui. Les principaux responsables : la « falaise » des brevets, l'arrivée des génériques et la difficulté de renouveler les produits par exemple.

Pour rester compétitive, l'industrie de la santé a eu l'obligation de recentrer ses activités. Elle conserve désormais les productions de médicaments encore brevetés. Mais de multiples fonctions telles que la R&D, la fabrication, le marketing ou encore la commercialisation s'externalisent désormais, au moins en partie.

La recherche d'une molécule est la phase la plus hasardeuse. Les laboratoires multiplient en conséquence les partenariats avec des structures qui offrent une véritable expertise. Cibles de choix, les sociétés de biotechnologies et leurs médicaments innovants gagnent leurs faveurs. Une nouvelle approche qui a l'avantage de partager les risques et les coûts liés à la recherche. Après la découverte d'une molécule, arrivent deux étapes fondamentales.

Le développement préclinique pour comprendre l'action du médicament candidat avant son administration à l'homme. Puis les essais cliniques pour prouver son efficacité et en évaluer les effets indésirables. L'externalisation de ces deux phases est indispensable.

D'une part, parce que les laboratoires mènent plusieurs dizaines d'essais simultanément et que le facteur temps est essentiel. Mais aussi parce que les protocoles d'essais exigent un grand nombre de patients testés et des qualifications très spécialisées.

Même tendance pour la production du médicament. Plutôt que de conserver l'intégralité de leur production sur leurs sites, de nombreuses compagnies pharmaceutiques confient désormais une partie de ces activités à des sous-traitants.

Les raisons ? Insuffisance de capacité, lots de petites tailles, forme pharmaceutique complexe. En effet, certaines formes galéniques comme les injectables, nécessitent des équipements spéciaux, une bonne connaissance des matériaux et un personnel hautement qualifié. S'ils répondent à ces critères, alors les façonniers apportent alors une véritable expertise.

Bien que la sous-traitance pharmaceutique ait largement bénéficié des restructurations des laboratoires pharmaceutiques, elle reste toujours dépendante de leur stratégie. Aujourd'hui confrontée à une concurrence internationale de plus en plus forte, elle doit obligatoirement se démarquer en proposant des services de plus en plus performants.

Ces prestations se font donc sur tout type de format :

- médicaments génériques
- produits d'automédication (OTC)
- produits à valeur ajoutée (« génériques plus »)

Conclusion

Quel est le meilleur moyen d'entrer dans un nouveau marché ?

Tout dépend de ce que l'on cherche...et pour vulgariser on pourrait avancer les meilleurs moyens si on veut :

- Aller vite : acquisition
- Un contrôle financier : acquisition
- Des connaissances sur le marché : coentreprise, alliance, acquisition
- Ne pas investir trop de ressources : alliance ou parfois coentreprise
- Capitaliser sur une image de marque : Coentreprise, alliance

La planification préalable à l'acquisition est absolument essentielle au succès de l'acquisition, mais une mise en œuvre minutieuse est plus importante.

Les 10 commandements de la mise en route post Fusion/ Acquisition

- a. Gestion de projet et mesure du processus, y compris l'intégration de certains " gains rapides ".
- b. Être perçu comme une valeur ajoutée en tant qu'acquéreur
- c. Prenez les décisions difficiles
- d. Utilisez vos supérieurs hiérarchiques
- e. Soyez réaliste quant à ce que vous pouvez accomplir sur le plan personnel et professionnel.
- f. Restez visible et " hors du bunker ".
- g. Gérez les conflits
- h. Gérez les attentes des employés
- i. Répétez les messages clés et communiquez même si vous pensez que vous n'avez rien à dire.
- j. Attendez-vous à un comportement étrange et soyez prêt à l'affronter.
- k. Réalisez que tout ce que vous dites et faites sera examiné de près et exagérément.

(extrait des slides d'un cours dispensé par Mme Nancy Hubbard sur la M&A)

Désormais les enjeux de la R&D portent sur les nouvelles technologies et ne sont pas à la portée de chacun car ils demandent des moyens considérables.

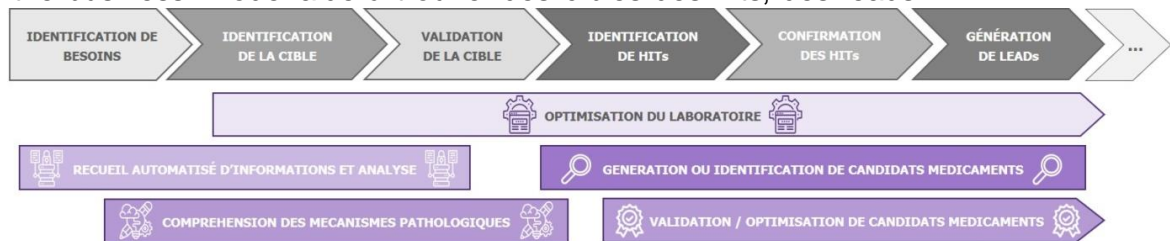
L'industrie pharma reverse environ 10% de son CA annuel (contre 5% en moyenne tous secteurs confondus) dans des activités de R&D.

Ces processus sont longs (entre 10 et 12 ans), coûteux (environ 1,5 milliards de dollars en moyenne par médicament) et se heurtent à d'importants risques d'échecs (Sur 10000 molécules criblées, 10 seulement feront l'objet d'un dépôt de brevet, une seule deviendra un médicament).

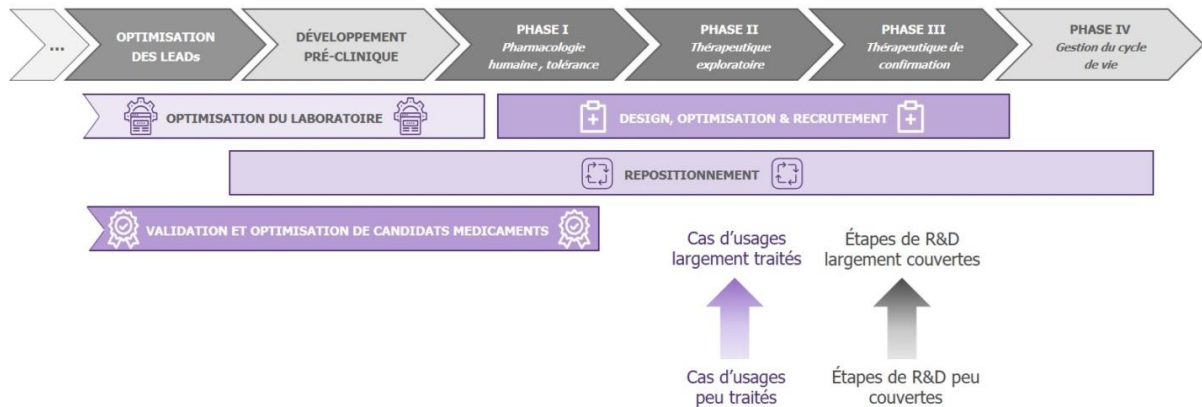
Les dépenses de R&D augmentent très nettement depuis plusieurs décennies, alors que le nombre de nouveaux médicaments approuvés chaque année stagne voire diminue.

Mais l'IA et la génomique computationnelles viennent elles aussi disrupter, comme tous les secteurs confondus, la pharma.

Les étapes de découverte du candidat médicament ont chacune leur lot de startup dont le business model aide à trouver des cibles des hits, des leads



Et cela se poursuit même jusqu'aux essais cliniques



Les techniques d'Intelligence Artificielle ne cessent de se perfectionner et sont de plus en plus sollicitées pour traiter l'ensemble des étapes des processus de R&D pharmaceutique et promettent d'améliorer le rendement du dollar investi par découverte.

Cela suffira-t-il à inverser la tendance ?

Tous les 9 ans, le nombre de médicaments approuvés par milliard de dollars dépensés diminue de moitié. Ce phénomène est appelé « Loi d'Eroom » en référence à la célèbre loi de Moore.

Il s'agit d'un sujet de préoccupation majeur pour les laboratoires car il en découle une forte baisse de la rentabilité de leurs investissements en matière de R&D, passant notamment de 10,1% en 2010 à 3,2% en 2017.

Bibliographie

¹ <https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma-2020/assets/pwc-pharma-2020-the-vision-french.pdf>

Publié en Juin 2020 ; Consulté en Juillet 2020

² <https://www.industriepharma.fr/la-france-relequee-a-la-8e-place-en-2020,72866>

Publié le 04/04/2016 ; Consulté en Juillet 2020

³ <https://www.investopedia.com/terms/q/qratio.asp>

Mis à jour En octobre 2020 ; Consulté en Janvier 2021

⁴ <https://www.cairn.info/revue-l-expansion-management-review-2014-1-page-30.htm>

Publié le 18/03/2014 ; Consulté en Avril 2020

⁵ <https://www.cairn.info/revue-comptabilite-controle-audit-2005-1-page-5.htm>

Publié le 15/11/2012 ; Consulté en Avril 2020

⁶ <http://www.recherche-universitaire-pme.com/wp-content/uploads/2015/08/part5-chap5.pdf>

Publié le 15/08/2015 ; Consulté en Mars 2020

⁷ <https://www.cairn.info/revue-l-expansion-management-review-2014-4-page-23.htm>

Publié le 18/03/2014 ; Consulté en Avril 2020

⁸ <http://pharma-docs.pharma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf>

Publié en Mars 2015 ; Consulté en Janvier 2021

⁹ https://users.wfu.edu/mcfallta/DIR0/pharma_patents.pdf

Publié en Mars 2003 ; Consulté en Janvier 2021

¹⁰ <https://www.unige.ch/formcont/cours/recherche-clinique>

Publié en Mars 2003 ; Consulté en Janvier 2021

¹¹ <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-00189613/document>

Publié le 21/11/2007 ; Consulté en Avril 2019

¹² <https://econpapers.repec.org/paper/wpawuwpio/0507008.htm>

Publié le 27/07/2015 ; Consulté en Avril 2019

¹³ <https://core.ac.uk/download/pdf/52833578.pdf>

Publié le 21/11/2007 ; Consulté en Avril 2019

¹⁴ <https://www.boursier.com/actions/actualites/news/procter-gamble-partenariat-avec-teva-pharmaceutical-industries-457146.html>

Publié le 03/11/2011 ; Consulté en Avril 2019

¹⁵ <https://www.businesswire.com/news/home/20180419005536/en/Teva-and-the-Procter-Gamble-Company-Have-Agreed-to-Terminate-the-PGT-Healthcare-Partnership>

Publié le 19/04/2018 ; Consulté en Avril 2019

¹⁶ https://www.cairn.info/load_pdf.php?ID_ARTICLE=RSG_266_0043

Publié le 23/01/2015 ; Consulté en Avril 2019

¹⁷https://www.jstor.org/stable/258836?seq=1#metadata_info_tab_content

Publié en 1994; Consulté en Mai 2019

¹⁸https://www.researchgate.net/publication/5222550_Measuring_Performance_of_International_Joint_Ventures

Publié le Février 1991; Consulté en Juin 2019

¹⁹<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-alkermes-announce-license-and-collaboration-agreement>

Publié le 27/11/2017 ; Consulté en Avril 2019

²⁰<http://www.theinvestor.co.kr/view.php?ud=20180212000851>

Publié le 12/02/2018 ; Consulté en Juin 2019

²¹<https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2012/10/29/why-is-pharma-out-licensing-its-compounds/>

Publié le 29/10/2019; Consulté en Avril 2019

²²<https://www.weka.ch/themes/droit/brevets-licences-et-marques/licences/article/licence-etendue-et-exclusivite/>

<https://business-review.eu/business/zentiva-group-announces-acquisition-of-uk-based-creo-pharmaceuticals-198831>

Publié le 19/04/2018 ; Consulté en Avril 2019

²³ <https://www.reuters.com/article/us-ratiopharm-idUSTRE62H1TS20100318>

Publié le 18/03/2010 ; Consulté en Avril 2019

²⁴ <https://en.globes.co.il/en/article-1000664169>

Publié le 14/07/2011 ; Consulté en Mai 2019

²⁵ <https://www.fiercepharma.com/special-report/teva-rimsa>

Publié le 19/12/2011 ; Consulté en Avril 2019

²⁶<https://www.ftc.gov/news-events/press-releases/2016/07/ftc-requires-teva-divest-over-75-generic-drugs-rival-firms-settle>

Publié le 27/07/2018 ; Consulté en Avril 2019

²⁷ <https://www.thepharmaletter.com/article/april-2019-pharmaceutical-m-a-round-up>

Publié le 19/04/2018 ; Consulté en Avril 2019

²⁸ https://www.zentiva.com/news/2019/2019-05-31_pr_solacium

Publié le 05/08/2019 ; Consulté en Décembre 2019

²⁹ <https://www.reuters.com/article/us-merck-mylan-idUSL1332538820070513>

Publié le 13/05/2017 ; Consulté en Avril 2019

³⁰<https://www.reuters.com/article/us-mylan-abbott->

[idUSKBN0FJ10F20140714#:~:text=\(Reuters\)%20%2D%20Generic%20drugmaker%20Mylan,also%20cut%20its%20tax%20bill](https://www.reuters.com/article/us-mylan-abbott-idUSKBN0FJ10F20140714#:~:text=(Reuters)%20%2D%20Generic%20drugmaker%20Mylan,also%20cut%20its%20tax%20bill)

Publié le 19/04/2018 ; Consulté en Avril 2019