

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>- 5 -</b>
<b>FIGURES.....</b>	<b>- 5 -</b>
<b>TABLEAUX .....</b>	<b>- 6 -</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>- 8 -</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>- 9 -</b>
<b>METHODOLOGIE .....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>PARTIE 1 : CONTEXTE.....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>I. CONTEXTUALISATION DU MARCHE DES MEDICAMENTS ORPHELINS ET CONSIDERATIONS STRATEGIQUES .....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>1 Contexte médical.....</b>	<b>- 14 -</b>
1.1. Maladie rare et maladie orpheline .....	- 14 -
1.2. La recherche médicale contemporaine .....	- 15 -
1.2.1 L'immunothérapie et la médecine personnalisée .....	- 15 -
1.2.1.1 Exemple de deux médicaments orphelins récent .....	- 17 -
1.2.2 L'exemple de la thérapie génique.....	- 18 -
1.2.2.1 Maladies monogéniques .....	- 19 -
1.2.2.2 Médicaments de thérapie génique commercialisés .....	- 20 -
1.3 Implications stratégiques .....	- 22 -
<b>2 Contexte réglementaire .....</b>	<b>- 22 -</b>
2.1 La procédure centralisée.....	- 23 -
2.2 La désignation PRIME ( <i>Priority Medicine</i> ).....	- 24 -
2.3 La désignation de médicament orphelin .....	- 24 -
2.3.1 Disparités avec la FDA .....	- 27 -
2.3.2 Extension d'exclusivité pour les médicaments pédiatriques .....	- 28 -
2.3.3 Le nouveau système IRIS .....	- 29 -
2.3.4 La perte de la désignation de médicament orphelin .....	- 29 -
<b>3 Contexte de développement clinique.....</b>	<b>- 31 -</b>
3.1 Nombre de patients .....	- 33 -
3.2 Significativité et critères d'efficacité .....	- 34 -
3.3 Coût de développement et disponibilité du traitement .....	- 36 -
3.4 Probabilités de succès des phases cliniques .....	- 37 -
<b>4 Contexte de market access .....</b>	<b>- 38 -</b>
4.1 Qu'est-ce que le market access ?.....	- 38 -
4.2 Le market access dans la stratégie d'acquisition .....	- 39 -
4.3 Inégalités d'accès et de prix en Europe occidentale .....	- 40 -
4.3.1 Les inégalités d'accès dans l'EU-5 .....	- 40 -
4.3.2 Le prix des médicaments orphelins en Europe .....	- 42 -
4.4 Établir une stratégie de prix raisonnable pour un médicament orphelin .....	- 44 -
4.4.1 Rentabilisation de la recherche et établissement d'un seuil de prix .....	- 46 -
4.4.2 La flexibilité du pricing .....	- 48 -
<b>II. LE MARCHE DES MEDICAMENTS ORPHELINS.....</b>	<b>- 50 -</b>
<b>1 Le marché mondial.....</b>	<b>- 50 -</b>
1.1 Les 10 meilleurs lancements de médicaments en 2017 .....	- 50 -
1.2 Évolution des parts de marchés des leaders 2017-2024 .....	- 51 -

1.2.1	Avec les médicaments d'oncologie .....	- 51 -
1.2.2	Sans les médicaments d'oncologie .....	- 53 -
2	<i>Le marché européen</i> .....	- 54 -
2.1	Marché en Valeur .....	- 54 -
2.2	Nombre de produits et leaders du marché.....	- 55 -
2.3	Répartition par aire thérapeutique.....	- 56 -
3	<i>Retour sur les prévisions d'analystes</i> .....	- 58 -
3.1	Corrélation entre les prévisions antérieures et les ventes en 2017 .....	- 58 -
3.2	Analyse des prévisions 2024 .....	- 60 -
4	<i>État de la R&amp;D</i> .....	- 61 -
<b>PARTIE 2 : CROISSANCE EXTERNE .....</b>		<b>- 65 -</b>
III.	LA STRATEGIE DE CROISSANCE EXTERNE DANS LES MEDICAMENTS ORPHELINS .....	- 65 -
1	<i>Introduction à la croissance externe</i> .....	- 65 -
2.1	Définir ses besoins .....	- 66 -
2.2	Trouver le bon candidat .....	- 68 -
2.3	Modes de financement .....	- 68 -
2	<i>Facteurs de valeur de l'opération appliqués aux médicaments orphelins</i> .....	- 70 -
2.4	Phase clinique du médicament .....	- 70 -
2.5	Aire thérapeutique.....	- 71 -
2.6	Type de partenariat.....	- 71 -
2.7	Périmètre du partenariat .....	- 72 -
2.8	Type et réputation du partenaire .....	- 72 -
2.9	Type de la molécule .....	- 72 -
3	<i>Les différentes méthodes de croissance externe</i> .....	- 73 -
3.1	Les partenariats commerciaux.....	- 73 -
3.1.1	Le co-marketing.....	- 73 -
3.1.2	La co-promotion .....	- 73 -
3.1.3	L'accord de distribution .....	- 74 -
3.2	La Joint-Venture .....	- 75 -
3.2.1	Exemples de joint-venture dans les médicaments orphelins .....	- 75 -
3.3	L'acquisition d'entreprise.....	- 77 -
3.3.1	Les synergies.....	- 78 -
3.3.2	Quels objectifs et à quel moment ? .....	- 79 -
3.3.2.1	L'asymétrie de maturité .....	- 80 -
3.3.3	Quelle phase de développement choisie pour l'acquisition ? .....	- 81 -
3.3.4	Exemples d'acquisition dans le domaine des médicaments orphelins : .....	- 82 -
3.4	Le <i>licensing</i> d'un produit ou d'une technologie.....	- 85 -
3.4.1	Le <i>licensing</i> ou accord de licence .....	- 85 -
3.4.2	Le champ de la transaction .....	- 86 -
3.4.3	Quelle phase de développement choisie pour un accord de licence ? .....	- 87 -
3.4.4	Résiliation du contrat de licence .....	- 88 -
3.4.5	Les bonnes pratiques de partenariat .....	- 88 -
3.4.6	Le financement de l'accord de licence .....	- 90 -
3.4.6.1	L'upfront .....	- 91 -
3.4.6.2	Les Milestones .....	- 91 -
3.4.6.3	Les Royalties .....	- 92 -
3.4.6.4	Analyse des structures de financement dans le marché.....	- 92 -
3.4.7	Exemple d'accords de licence récents : .....	- 96 -
IV.	LES METHODES DE VALORISATION.....	- 100 -
1	<i>Évaluation de la valeur d'une entreprise de biotechnologie et ses produits</i> .....	- 101 -
3.5	Entreprises publiques.....	- 101 -
3.6	Entreprises publiques et privées.....	- 103 -
3.6.1	Les multiples comparables .....	- 104 -
3.6.1.1	Multiples de valeur d'entreprise .....	- 104 -
3.6.1.2	Multiples de transaction.....	- 105 -
3.6.1.3	La prime de contrôle.....	- 106 -

3.6.2	Les flux de trésorerie actualisés ou <i>discounted cash flows</i> (DCF).....	- 107 -
3.6.2.1	Le discount rate .....	- 108 -
3.6.2.2	Périodes d'étude.....	- 109 -
3.6.2.3	Comment faire varier les flux de trésorerie actualisés ?.....	- 110 -
3.6.2.4	Objections liées à la méthode DCF appliquée aux biotechs .....	- 111 -
3.6.2.5	Top 20 des médicaments orphelins avec la meilleure NPV .....	- 111 -
3.6.3	La méthode de Monte-Carlo .....	- 113 -
3.6.3.1	Les arbres de décision .....	- 114 -
3.6.4	L'approche des options réelles ( <i>Real Option Analysis</i> ) .....	- 115 -
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>- 117 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>- 120 -</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>- 126 -</b>

## **LISTE DES ANNEXES**

---

Annexe 1	Flowchart de l'éligibilité au statut de médicament orphelin
Annexe 2	Liste des médicaments orphelins approuvés par l'EMA au 31 Juillet 2018

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

---

### FIGURES

- Figure 1 : Représentation schématique de l'action des anti PD-1 et anti PD-L1
- Figure 2 : Le déroulement de la procédure centralisée européenne
- Figure 3 : Parcours réglementaire des médicaments orphelins dans l'UE
- Figure 4 : Le design adaptif des études cliniques de médicaments orphelins
- Figure 5 : Nombre de patients par phase de développement clinique pour les médicaments orphelins et traditionnels
- Figure 6 : Comparaison des probabilités de succès des études cliniques entre médicaments orphelins et médicaments traditionnels
- Figure 7 : Implication des différents acteurs dans les nouvelles approches d'accès au marché
- Figure 8 : Temps requis avant le lancement d'un médicament orphelin dans les pays de l'UE-5 après approbation de l'EMA
- Figure 9 : Part des médicaments orphelins approuvés par l'EMA et commercialisés dans les pays de l'UE-5
- Figure 10 : Comparaison du prix des médicaments orphelins dans l'UE-5
- Figure 11 : L'impact budgétaire du médicament orphelin dans les dépenses de santé en France
- Figure 12 : Relation entre le prix de médicaments orphelins et la prévalence des maladies traitées au Royaume-Uni
- Figure 13 : ICER de médicaments orphelins et non-orphelins en relation avec les seuils de coût-efficacité
- Figure 14 : Les 5 laboratoires réalisant le plus de ventes de médicaments orphelins en 2017
- Figure 15 : Prévisions Evaluate Pharma des 5 laboratoires qui réaliseront le plus de ventes de médicaments orphelins en 2024
- Figure 16 : Les 5 laboratoires réalisant le plus de ventes de médicaments orphelins en excluant l'oncologie en 2017
- Figure 17 : Prévisions Evaluate Pharma des 5 laboratoires qui réaliseront le plus de ventes de médicaments orphelins sans l'oncologie en 2024
- Figure 18 : Ratios de concentration des médicaments orphelins par laboratoire
- Figure 19 : Répartition des médicaments disponibles en Europe traitant les maladies rares selon leur classification ATC

- Figure 20 : Liste des indications avec le plus de candidats médicaments ayant la désignation orpheline depuis 2008
- Figure 21 : Représentation schématique des synergies dans une transaction
- Figure 22 : Phase de développement du médicament principal des cibles d'acquisitions ayant eu lieu entre 2008 et 2012
- Figure 23 : Cours de l'action de Santhera Pharmaceuticals entre le 1<sup>er</sup> Janvier et le 30 Octobre 2018
- Figure 24 : Cours de l'action de Lysogene entre le 24 Avril et le 24 Octobre 2018
- Figure 25 : Les périodes d'étude de la méthode DCF
- Figure 26 : Représentation d'un arbre décisionnel dans la méthode de Monte-Carlo
- Figure 27 : Relation entre le bénéfice et la difficulté des différentes méthodes de valorisation

## TABLEAUX

- Tableau 1 : Les types de maladies monogéniques
- Tableau 2 : Médicaments de thérapie génique approuvés ou en cours d'approbation par l'EMA
- Tableau 3 : Les désignations orphelines accordées, différences chiffrées entre l'Europe et les États-Unis
- Tableau 4 : Objectifs et caractéristiques des phases cliniques du médicament
- Tableau 5 : Modèle complet de HTA
- Tableau 6 : Évaluation de la flexibilité du prix des médicaments
- Tableau 7 : Médicaments orphelins présents dans le top 10 Fierce Pharma des meilleurs lancements de médicament en 2017
- Tableau 8 : Les différents groupes de la première segmentation ATC
- Tableau 9 : Corrélation des médicaments orphelins entre les prévisions d'analystes Evaluate Pharma en 2013 et les ventes réalisées en 2017
- Tableau 10 : Prévisions Evaluate Pharma des médicaments orphelins les plus vendus en 2024
- Tableau 11 : Prévalence des cinq indications ayant le plus de candidats médicaments orphelins depuis 2008
- Tableau 12 : Comparaison des modalités d'internationalisation selon le mode de croissance

Tableau 13 :	Exemple de milestones d'un accord de licence pour un médicament orphelin
Tableau 14 :	Implication du partage de risque dans la structure de financement d'un accord de licence
Tableau 15 :	Liste non-exhaustive d'accords de licence impliquant des médicaments avec une désignation orpheline
Tableau 16 :	Moyennes de répartition des upfronts et milestones selon la phase de développement clinique
Tableau 17 :	Échantillon de biotechs françaises opérant dans le marché des maladies orphelines et évolution du prix de leur action depuis l'entrée en bourse
Tableau 18 :	Multiples de valeur d'entreprise de trois acteurs du marché des médicaments orphelins
Tableau 19 :	Multiples de transaction pour six acquisitions d'entreprises de médicaments orphelins
Tableau 20 :	Premium proposé aux actionnaires pour six acquisitions d'entreprises publiques de médicaments orphelins
Tableau 21 :	Étalonnage des discount rates pratiqués dans le domaine des biotechs
Tableau 22 :	Top 20 des plus grosses NPV de médicaments orphelins par projection des ventes en 2024

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

<b>R&amp;D</b>	Recherche et développement
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>PD-1</b>	Programmed death 1
<b>TIL</b>	Tumor infiltrating lymphocytes
<b>FGF23</b>	Fibroblast growth factor 23
<b>EMA</b>	European Medical Agency
<b>PD-L1</b>	Programmed death ligand 1
<b>LT CD8</b>	Lymphocyte T cluster of differentiation 8
<b>CFTR</b>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
<b>DICS-ADA</b>	Déficit immunitaire combine sévère par déficit en adénosine désaminase
<b>AMPC</b>	Adenosine monophosphate cyclique
<b>ADA</b>	Adénosine désaminase
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>UE</b>	Union européenne
<b>CHMP</b>	Committee for medicinal products for human use
<b>CAT</b>	Committee for advanced therapies
<b>PIP</b>	Plan d'investigation pédiatrique
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>COMP</b>	Committee for orphan medicinal products
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>DMD</b>	Dystrophie musculaire de Duchenne
<b>HTA</b>	Health technology assessment
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year
<b>LEEM</b>	Les entreprises du médicament
<b>MCDA</b>	Multi-criteria decision analysis
<b>NICE</b>	National institute for health and care excellence
<b>ICER</b>	Incremental cost-effectiveness ratio
<b>SMC</b>	Scottish medical consortium
<b>CAGR</b>	Compound annual growth rate
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>ATC</b>	Anatomique thérapeutique chimique
<b>MO</b>	Médicament orphelin
<b>CAR-T</b>	Chimeric antigen receptor-T
<b>BMS</b>	Bristol-Myers Squibb
<b>J&amp;J</b>	Johnson & Johnson
<b>SFAF</b>	Société française des analystes financiers
<b>OTC</b>	Over-the-counter
<b>GERS</b>	Groupeement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
<b>EBITDA</b>	Earnings before interest, taxes, depreciation and amortization
<b>BLA</b>	Biologic license application
<b>SMA</b>	Spinal muscular atrophy
<b>CHF</b>	Franc suisse
<b>HSCT</b>	Haematopoietic stem cell transplant
<b>EBIT</b>	Earnings before interest and taxes
<b>IPO</b>	Initial public offering
<b>DCF</b>	Discounted cash-flows
<b>FCF</b>	Free cash-flows



## INTRODUCTION

---

On définit la stratégie comme un « ensemble d'actions coordonnées, d'opérations habiles et de manœuvres en vue d'atteindre un but précis. » [1] généralisant ces tactiques intellectuelles à tous les domaines. Autant aux sportifs mettant en place leur stratégie avant une compétition, qu'aux grands dirigeants souhaitant assurer une rentabilité pérenne à leur entreprise. Il sera justement question au cours de cette thèse, des stratégies d'entreprise, et plus précisément des stratégies de croissance externe.

Les stratégies de croissance externe d'une entreprise rassemblent les méthodes qu'elle met en œuvre dans le but de développer son chiffre d'affaire et son résultat grâce à des produits, technologies, structures extérieurs à celle-ci, et présent chez les autres acteurs. On différencie cette croissance externe, de la croissance interne caractérisée par des efforts de recherche & développement (R&D) importants, par une augmentation du volume de production ou du prix des produits vendus.

La croissance externe que l'on souhaite analyser ici est divisée en quatre types et sera définie par les projets d'acquisition d'entreprise, les contrats de licence (ou *Licensing agreements*), les projets de co-entreprise (ou *Joint-Venture*) ainsi que par les partenariats commerciaux.

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'application de ces développements dans un marché récent et particulier : celui des médicaments orphelins. Les médicaments orphelins sont des traitements à destination des patients atteints de maladies orphelines, ou de maladie rare, ils sont plus souvent entendus sous leur forme anglophone d'*orphan drugs*.

Les médicaments orphelines ont une place relativement nouvelle dans notre système de santé et prennent de plus en plus d'importance dans le domaine public et financier.

Après avoir couvert la majorité des besoins médicaux avec une incidence importante, les industries pharmaceutiques ont commencé à partir des années 1990, à s'intéresser aux patients délaissés qui n'ont pas profité des fruits de la recherche du XXe siècle. Éthiquement les intentions sont louables et l'accélération des découvertes scientifiques et technologiques ont profité à une recherche de plus en plus technique (ex : la thérapie génique) mais également de plus en plus coûteuse.

Par ailleurs le ralentissement de la croissance des industries pharmaceutiques lié à l'expansion des génériques, au renforcement des réglementations mais aussi à l'épuisement de la recherche en écho à des pathologies plus complexes obligent ces dernières à changer leur *business model* pour passer du blockbuster traitant énormément de patients à prix bas à une stratégie de valeur de la médecine personnalisée et des marchés de niche. [2]

La rentabilité financière potentielle des traitements orphelins a souvent été mise en cause en raison du faible pool de patients et des faibles volumes de vente associés, de plus la physiopathologie de ces maladies aux mécanismes complexes et le recours fréquent à des biotechnologies rend les produits difficiles à industrialiser. L'alignement financier de la part d'institutions gouvernementales comme la Haute Autorité de Santé en France, fût ainsi indispensable pour assurer un avenir à ces traitements en augmentant leur prix significativement en comparaison à des médicaments traditionnels. De fait on peut aujourd'hui trouver des traitements pour certains patients à plusieurs centaines de milliers d'euros par an comme le Soliris d'Alexion Pharmaceuticals, indiqué dans deux maladies rares, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le syndrome hémolytique et urémique atypique.

La prévision d'un prix pour ce type de médicament devient très difficile, les négociations entre payeurs et industries peuvent prendre plus ou moins de temps et la décision finale de fixation de prix peut modifier considérablement la valeur monétaire du médicament.

Lorsque le laboratoire est en phase précoce d'essai clinique, la valorisation des actifs est approximative au vu du manque de données de marché, du manque de concurrents servant de référence ou encore la difficulté de lecture des essais cliniques en l'absence d'expérience dans le domaine. Néanmoins cela n'empêche cependant pas les transactions et autres projets de développement économique dans ce domaine, qui fournissent parfois un support financier à des révolutions thérapeutiques et technologiques en développement précoce. Ou dans d'autres cas sont le fruit d'une stratégie de croissance d'entreprise bien précise, avec des annonces très médiatisées, tel que l'acquisition de Bioverativ par Sanofi pour 11,6 milliards d'euros. Cela s'explique aussi par la place majeure que prennent ces médicaments orphelins qui, en 2016 ont représenté, 37% des nouvelles approbations en Europe et 41% aux États-Unis. [3]

On peut donc se demander dans ce marché si particulier de quoi découle les stratégies de croissance externe ? Quel est l'environnement de ce médicament dans les points clés de l'industrie pharmaceutique, au niveau clinique, réglementaire, médical ou d'accès au marché, ou encore comment construire sa stratégie de partenariat ? Quelle structure lui donner et sur

quelles bases de valorisation financière et non financière s'appuyer ? On répondra à ces questions en deux parties. Une première partie développant les spécificités des médicaments orphelins et s'intéressant à la définition de leur marché. Puis une deuxième partie étudiant les schémas de croissance externe pouvant être utilisés, les opérations antérieures qui ont pu être recensées et une proposition de réflexion sur la valorisation de ces médicaments et des entreprises titulaires.

## METHODOLOGIE

---

L'objectif de cette thèse est de couvrir les points les plus importants dans les considérations stratégiques d'un *business developer* qui souhaite se développer dans le marché des médicaments orphelins. Pour comprendre le contexte, une revue bibliographique très large des articles et études rédigés dans le domaine des médicaments orphelins, au sujet de l'accès au marché et du développement clinique fût effectuée.

Pour les considérations réglementaires une majeure partie des informations provient directement du site web de l'agence européenne du médicament. Pour construire les données de marché, le rapport 2018 des médicaments orphelins d'Evaluate Pharma, la liste des médicaments traitant les maladies rares réalisée par Orpha.net ou encore le registre des médicaments orphelins de la Commission Européenne furent des sources d'information primordiales.

Pour ce qui est de la compréhension des besoins et des méthodes de croissance externe, des entretiens préliminaires ont été conduits avec Benjamin Chambon, COO<sup>1</sup> d'Alira Health, cabinet de conseil en stratégie et fusion-acquisition, et avec Julie Rachline fondatrice de Lalliance-Lab, incubateur et conseil en développement clinique. L'entretien ne s'est pas fait autour d'un questionnaire formel mais plutôt comme une conversation pour mieux appréhender les enjeux de croissance externe. L'entièreté de la thèse ne reflète pas ainsi les pensées de ces deux personnes mais elles ont aidé à aborder la problématique.

Enfin au sujet de la revue des transactions, les logiciels GlobalData et Capital IQ furent d'une aide conséquente pour répertorier les acquisitions et accords de licence avant de les filtrer et de les analyser.

Les sujets abordés ici sont vastes, il s'agit dans cette thèse d'une introduction complète au milieu pour comprendre les considérations stratégiques du manager de biotechnologique mais pourrait mériter un approfondissement dans les méthodes de valorisation pour lesquelles chacune pourrait faire l'objet d'une thèse, l'objectif n'est pas l'expertise de valorisation mais la compréhension des outils et tenant des méthodes de croissance externe. Pour obtenir des

---

<sup>1</sup> Chief Operating Officer : le *chief operational officer* ou directeur général opérationnel en français

méthodes de valorisation financières plus opérationnelles, il serait intéressant de développer plus en profondeur la pratique des méthodes de Monte-Carlo et l'approche des options réelles.

# **PARTIE 1 : CONTEXTE**

---

## **I. Contextualisation du marché des médicaments orphelins et considérations stratégiques**

### **1 Contexte médical**

#### **1.1. Maladie rare et maladie orpheline**

Tout d'abord, il est important de distinguer les dénominations de maladie orpheline et maladie rare qui sont souvent confondues.

D'une part, une maladie orpheline est une maladie pour laquelle il n'existe pas de traitement suffisamment efficace disponible. La maladie est ainsi dite orpheline puisqu'elle est orpheline de traitements, il y a souvent trop de peu de patients à traiter pour rembourser les coûts importants engagés en R&D. La maladie devient moins priorisée par l'industrie pharmaceutique engendrant un manque de recherche clinique et de traitements disponibles.

Le faible nombre de patient n'est pas toujours la raison de cette dénomination. On peut aussi parler de maladie orpheline dans certains pays en voie de développement lorsque les traitements sont coûteux à développer et que les patients sont non ou peu-solvables, comme dans le cas de certains vaccins contre des maladies tropicales. Enfin une maladie peut être orpheline si des efforts de recherche ont été effectués dans une indication mais que la complexité de la physiopathologie caractérise un échappement thérapeutique et des réponses non optimales des patients, c'est le cas de la maladie d'Alzheimer pour laquelle le bénéfice curatif est jugé insuffisant.

D'autre part une maladie rare est caractérisée uniquement par son incidence ou sa prévalence dans une population donnée. Elle est rare puisque la prévalence très faible, et le nombre de patients est ainsi restreint. Il n'y a cependant pas de consensus mondial pour définir ce nombre. Aux États-Unis elle est définie, comme une maladie qui affecte moins de 200 000 individus dans le pays [4] cependant au sein de l'Union Européenne c'est lorsqu'elle affecte moins de 5 personnes sur 10 000. [5]

Ainsi une maladie rare se réfère à la prévalence de cette maladie dans un pays, tandis qu'une maladie orpheline se réfère à la disponibilité de traitements efficaces dans cette maladie. La confusion est facile étant donné qu'une maladie orpheline est très souvent rare.

## **1.2 La recherche médicale contemporaine**

Le paysage de la recherche médicale change constamment et annonce et produit très prometteurs, les méthodes de soins se multiplient impliquant des dispositifs médicaux innovants, des thérapies utilisant des cellules comme vecteur thérapeutique, modifiant les gènes avant réinsertion au malade, ou encore utilisant des vaccins qui provoquent une réponse immunitaire lors de la détection de biomarqueurs oncologiques. Les espoirs de soigner certaines maladies orphelines, incurables aujourd'hui augmentent donc de jour en jour. De manière générale le marché pharmaceutique et un marché d'innovation où il faut continuer d'inventer pour pérenniser sa position, et c'est d'autant plus vrai dans le domaine de cette thèse et des biotechnologies en général.

Des progrès ont été fait dans le traitement des maladies rares mais les quelques centaines de traitements orphelins n'ont pas encore maîtrisés les milliers de maladies rares sans option thérapeutique. Par ailleurs, il n'y pas de relation directe entre maladie rare une survenue précoce dans la vie, sachant qu'au final les adultes représentent plus de 50% des patients atteint de maladies rares. [2]

La multiplication des techniques de manipulation génétique, d'identification de facteurs tumoraux fait que nous sommes en profonde avancée, et en rupture de la médecine chimique traditionnelle qui avait fait la réputation de l'industrie pharmaceutique dans la deuxième moitié du XXe siècles. Les années 2010 ont été la confirmation de l'espoir que l'on avait porté lors du début de millénaire dans des technologies de biothérapie ou d'isolation monoclonale pour parvenir à sortir des laboratoires des médicaments efficaces avec une implication plus précoce dans le mécanisme physiopathologique des maladies ciblées. Voyons deux domaines notables d'évolution à prendre en compte dans le développement de médicaments orphelins.

### **1.2.1 L'immunothérapie et la médecine personnalisée**

Selon le National Institute of Health l'immunothérapie est un « type de thérapie utilisant des substances pour stimuler ou enrayer le système immunitaire afin d'aider l'organisme à combattre

le cancer, les infections et d'autres maladies. Certains types d'immunothérapies ne ciblent que certaines cellules du système immunitaire. D'autres affectent le système immunitaire de manière générale. Les différentes immunothérapies incluent les cytokines, les vaccins, le bacille Calmette-Guerin, et certains anticorps monoclonaux. » [6]

Dans le cadre des médicaments orphelins on retrouvera régulièrement des anticorps monoclonaux, dont le rôle est de cibler grâce à leur épitope une protéine qui est produite en excès et de déréguler les mécanismes physiologiques ou physiopathologiques. Ceci afin d'améliorer la condition des patients. Les traitements peuvent utiliser diverses méthodes pour renforcer le système immunitaire, cela peut être des inhibiteurs de point de contrôle pour bloquer l'échappement des tumeurs aux traitements (ex : anti PD-1), une sélection des meilleurs lymphocytes du patient pour les multiplier et lui réinsérer (ex : TIL) ou encore des anticorps bispécifiques facilitant les interactions cytotoxiques : le Blinatumomab d'Abbvie, premier anticorps bispécifique a été approuvé par l'EMA en 2015 dans le traitement des leucémie aiguës lymphoblastiques. [7]

L'immunothérapie a d'ailleurs une place essentielle dans les traitements anticancéreux et la diminution de mortalité de ces cancers provient aussi de l'amélioration de la personnalisation du traitement à chaque type de patient en fonction des caractéristiques de la pathologie. Dans certains cas, l'immunothérapie fait ainsi, aussi partie, des traitements de médecine personnalisée prédisant une meilleure réponse de sous-population spécifique à tel ou tel traitement.

La question de la médecine personnalisée revient inévitablement dans les débats et d'autant plus en oncologie. On essaye désormais de trouver le bon traitement pour le bon patient au bon moment. Il s'agit d'adapter la thérapie selon les biomarqueurs exprimés par ce dernier pour augmenter la réponse thérapeutique et diminuer les effets indésirables.

La Personalized Medicine Coalition estime que le nombre de traitements et de produits diagnostiques personnalisés disponibles est passé aux États-Unis de 13 en 2006 à 126 à la fin de 2015. L'année 2015, un quart des approbations de nouveaux médicaments concernaient des médicaments personnalisés, dont un certain nombre pour des maladies rares. [8]

La compréhension de ce type de thérapie, sera indispensable dans l'établissement d'éléments comparatifs entre plusieurs molécules en développement et un stratège avisé mettra le potentiel médical de candidats médicaments au premier plan devant les tenants financiers.



#### *1.2.1.1 Exemple de deux médicaments orphelins récent*

**Le Burosumab** approuvé en 2018 par l'EMA sous le nom commercial de Crysvita (Kyowa Kirin Ltd.) dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X est un exemple d'anticorps monoclonal IgG1 qui augmente la concentration sérique de phosphate en se fixant sur le FGF23 et en inhibant son action. [9] Le médicament implique une augmentation significative de la phosphatémie sérique même après traitement par une approche conventionnelle et provoque ainsi une amélioration des mécanismes impliquant la molécule, comme pour la réparation osseuse. Un traitement sous Cryvista sera aussi bien moins lourd en terme de fréquence d'administration qu'un traitement conventionnel. Ces deux éléments laissent présager une bonne capture du marché de l'hypophosphatémie par le produit de Kyowa Kirin si la phase IV du médicament ou post-commercialisation reste favorable.

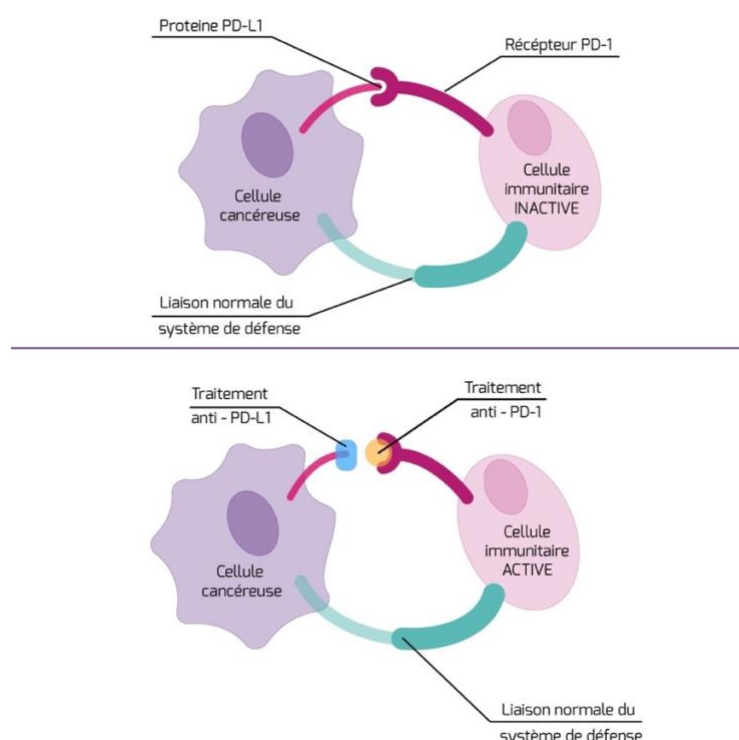
**L'Avelumab** approuvé en 2017 par l'EMA sous le nom commercial de Bavencio (Merck Europe) dans le carcinome à cellules de Merkel fait partie des anti PD-L1, une nouvelle classe thérapeutique très prometteuse qui cible et inactive le Programmed Death Ligand 1 qui est responsable de la destruction de nos cellules immunitaires anti-tumorales LT CD8 lorsqu'il se fixe à son récepteur PD-1. [10]

Ces cellules anti-tumorale utilisent des mécanismes physiologiques immunitaires pour détruire les cellules cancéreuses. En se fixant sur des récepteurs protéiques les agonistes anti-PDL1, diminuent l'inactivation des LTCD8 par les cellules cancéreuses.

Ci-contre en figure 1, on voit que le blocage du récepteur PD1 ou du ligand PDL1 entrainera une augmentation de l'activation des cellules immunitaires, néfastes pour la tumeur.

Il s'agit là d'empêcher la cellule de se défendre face à l'attaque de nos cellules immunitaires. Les effets indésirables de ce type de traitement restent potentiellement non négligeables, les anticorps pouvant parfois réagir à une activation non désirée des anticorps dans les tissus.

*Figure 1* : Représentation schématique de l'action des anti PD-1 et anti PD-L1 [7]



Certains médicaments déjà approuvés ciblent d'ailleurs ce récepteur plutôt que le ligand provoquant une action thérapeutique similaire, ils sont appelés anti PD-1. On peut citer l'Opdivo de Bristol-Myers Squibb ou le Keytruda de Merck Sharp & Dohm. Ces deux derniers produits font aujourd'hui partie des médicaments orphelins générant les chiffres d'affaire les plus importants. (*cf anecdote p.63*)

### 1.2.2 L'exemple de la thérapie génique

Sur les 5000 à 6000 maladies rares répertoriées, environ 80% ont une origine génétique. [2] Les autres sont la cause d'infections, d'allergies, ou due à des dégénération ou prolifération liées à l'environnement et à des prédispositions héréditaires mais non complètement génétiques

Selon le dossier d'information réalisé par l'Inserm sur la thérapie génique<sup>2</sup>, elle a plusieurs stratégies pour soigner. Premièrement elle peut suppléer un gène malade, en introduisant du matériel génétique dans des cellules pour que celle-ci se remette à fonctionner normalement. Elle peut aussi éliminer ou réparer un gène altéré directement dans la cellule grâce à des enzymes spécifiques, dont le fameux CRISPRcas-9 qui a beaucoup fait parler, dans la

<sup>2</sup> <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>

communauté scientifique. Des petits ciseaux permettant de couper un brin d'adn en des endroits précis. Cette révolution technologique encore à l'étude au niveau thérapeutique a fait gagner des prix prestigieux à trois chercheurs dont la française Emmanuelle Charpentier.

La thérapie génique peut être également associée à une thérapie cellulaire. Il s'agit grâce à des manipulations génétiques de produire des cellules thérapeutiques in vitro avant une réinsertion au malade. Un grand nombre de maladies rares ont un mécanisme physiopathologique impliquant un gène défectueux. Ces maladies sont le plus souvent monogéniques, c'est-à-dire qu'un seul gène défectueux conduira à l'expression de cette maladie. La non-expression de ce gène conduit à l'absence d'une protéine nécessaire au fonctionnement normal de l'organisme.

### *1.2.2.1 Maladies monogéniques*

Un élément indispensable à considérer est la dominance ou la récessivité de ce gène, on distingue quatre types de maladies génétiques, d'abord les deux types de maladies autosomiques, c'est-à-dire les maladies qui n'impliquent pas un gène sur un chromosome sexuel X ou Y, à savoir les maladies autosomiques dominantes et récessives. Et les deux types de maladies liées à l'X, ici aussi dominantes ou récessives. Le tableau 1 résume ces quatre types et donne des exemples de maladies orphelines correspondantes.

*Tableau 1* : Les types de maladies monogéniques [11]

Types	Exemple de Maladies orphelines
Transmission autosomique dominante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Huntington</li> <li>- Syndrome de Marfan</li> </ul>
Transmission autosomique récessive	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mucoviscidose</li> <li>- DICS-ADA</li> </ul>
Transmission dominante liée à X	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de l'X fragile</li> <li>- Hypophosphatémie liée à l'X</li> </ul>
Transmission récessive liée à l'X	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dystrophie musculaire de Duchenne</li> <li>- Hémophilies A et B</li> </ul>

Développons brièvement les deux maladies à transmission autosomique récessive citées :

**La mucoviscidose** (Incidence en Europe : 1-2/10 000) : une mutation du gène CFTR situé sur le chromosome 7 conduira dans plus de 2/3 des cas à une délétion de la phénylalanine en

position 508 de la protéine que ce gène exprimera. Cette protéine est un canal chlorure régulé par l'AMPc et qui lui-même réglera d'autres canaux chlorure ou sodique. [12]

La mucoviscidose est une maladie qui intéresse énormément les laboratoires, plus de 20 molécules ont reçu la désignation de médicaments orphelins entre 2003 et 2018. Néanmoins les traitements commercialisés n'ont pas eu le bénéfice thérapeutique attendu et une approche thérapeutique par des antibiotiques, une évacuation des mucus, et une supplémentation vitaminique, et enzymatique est encore systématique. Des traitements innovants de thérapie génique ciblant le gène CFTR sont en ce moment en développement.

**Le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase (DICS-ADA)** (Incidence en Europe : 1-2/200 000) : une mutation sur le gène ADA situé sur le chromosome 20 provoquera une carence en adénosine désaminase ce qui conduit à une lymphopénie profonde et un taux d'immunoglobuline de tous les isotopes très bas. Ce vide immunitaire est la cause d'infections opportunistes qui conduiront à un décès du patient très précocement. [13]

Le traitement standard était une greffe de moelle allogénique qui augmente considérablement le taux de survie mais est très difficile à mettre en place, un certain nombre de médicaments existent déjà avec des rapport bénéfice-risque encore trop peu satisfaisants (Adagen, Endobuline, Gammagard, Endoglobuline, Sandoglobuline, Strimlevis).

#### *1.2.2.2 Médicaments de thérapie génique commercialisés*

Pour l'instant malgré les multiples applications possible pour la thérapie génique, seulement quelques médicaments de thérapie génique ont été approuvés par l'agence européenne (tableau 2) et parmi eux certains vont même perdre leur autorisation de commercialisation. Un enjeu clé des médicaments de thérapie génique est le vecteur qui va pénétrer dans les cellules du patient pour amener la supplémentation génétique ou interagir avec l'ADN/ARN malade.

*Tableau 2* : Les médicaments de thérapie génique approuvés par l'EMA

Produit	DCI	Laboratoire UE	Indication	Statut EMA
GLYBERA	Alpogene tiparvovec	uniQure Biopharma	- Déficit en Lipoprotéine Lipase	Non renouvelé
IMLYGIC	Talimogene laherparepvec	Amgen Europe	- Mélanome	Approuvé
LUXTURN A	Voretigene neparvovec	Novartis	- Dystrophie rétinienne héréditaire	Approuvé

KYMRIAH	Tisagenlecleucel	Novartis	- Lymphome diffus à grandes cellules B - Leucémie lymphoblastique aiguë	Approuvé
YESCARTA	Axicabtagene ciloleucel	Kite Pharma E.U (Gilead)	- Lymphome diffus à grandes cellules B - Lymphome médastinal primitif à grandes cellules B	Approuvé
STRIMVELIS	Cellules CD34+ autologues transduites pour exprimer le gène ADA	Orchard Therapeutics / GSK	- Déficit Immunitaire Combiné Sévère par Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA)	Approuvé
ZYNTEGLO	Cellules CD34+ autologues transduites pour encoder le gène $\beta$ A-T87Q-globin	Bluebird Bio	- Béta thalassémie chez les patients de plus de 12 ans	Approuvé

Parmi ces sept médicaments, seul l'Imglycic n'a pas une indication orpheline. Le Luxturna est en cours d'approbation et a reçu une opinion positive du CHMP qui recommande une autorisation de mise sur le marché qui ne devrait pas tarder mais qui est sujette à controverse en raison de son prix très important demandé, le médicament est actuellement sous ATU en France.

En revanche le Glybera qui fut le premier médicament de thérapie génique approuvé, en 2012, n'a pas vu son autorisation être renouvelée en 2017 et cela sur demande du laboratoire. Le PDG d'uniQure a expliqué son choix en déclarant que l'usage de Glybera a été extrêmement limité et qu'ils ne prévoient pas une augmentation de la demande, cela combiné au refus d'approbation récent de la FDA pour le médicament, la charge était devenue trop lourde pour le laboratoire qui a préféré réallouer ses ressources sur des projets en cours de développement. [14]

### **1.3 Implications stratégiques**

La thérapie génique est une technique thérapeutique lourde, difficile à passer à l'échelle industrielle et réservée à des *pure players*, des laboratoires qui ont une expertise qu'on ne peut pas acquérir rapidement.

Pour ces molécules il sera plus intéressant de racheter intégralement une structure les développant afin d'acquérir le savoir-faire plutôt que de licencier le produit et garder le traitement externalisé. Les risques impliqués seraient trop importants.

Le contexte médical actuel est la place parfaite pour de nouveaux partenariats par les nouvelles solutions toujours plus innovantes pour contrer des maladies encore très invalidantes voir mortelles pour les jeunes enfants il y a quelques années. Un dirigeant averti sera conscient de l'évolution de la médecine et placera son scepticisme avec justesse pour ne pas abandonner des projets innovants qui pourrait révolutionner la prise en charge de maladies rares et orphelines.

## **2 Contexte règlementaire**

L'environnement règlementaire du médicament, même traditionnel, est l'un des plus complexes auquel l'industrie peut faire face, l'environnement peut évoluer selon les pays où l'on souhaitera commercialiser un médicament, et nécessitera alors des stratégies variées.

Tout le monde est au fait de la difficulté d'apporter un candidat médicament jusqu'à sa commercialisation et des nombreuses étapes qui devront être réussies au court de son cycle de vie.

Un certain nombre d'efforts ont été fait au sujet de l'harmonisation des exigences demandées par les diverses autorités nationales. L'Europe est le lieu d'un exemple de coordination règlementaire entre pays qui a donné lieu à l'EMA : *l'European Medical Agency* ou Agence Médicale Européenne.

Les médicaments orphelins s'inscrivent particulièrement dans ce contexte d'harmonisation européenne par leur accès immédiat à la procédure centralisée pour leur évaluation et leur enregistrement avant une mise sur le marché.

## 2.1 La procédure centralisée

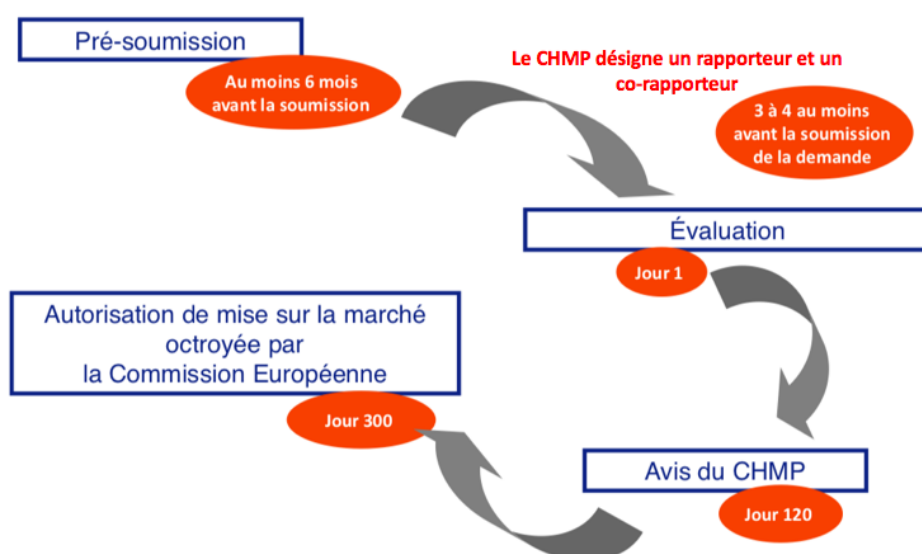
Lorsqu'un médicament n'est pas encore commercialisé dans un pays de l'union européenne et qu'il est reconnu comme un médicament innovant il peut accéder à la procédure centralisée pour son enregistrement. Le recours à la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments désignés comme orphelins, elle permet d'obtenir un enregistrement simultané dans tous les pays membre de l'union. Néanmoins la fixation du prix et du remboursement reste à la charge de chaque pays et de leurs institutions.

Cette méthode permet ainsi aux patients d'accéder plus rapidement au traitement en évitant les délais de processus réglementaires inhérents à chaque pays, la procédure est même favorisée aujourd'hui pour la totalité des médicaments innovants.

Dans le déroulement, le laboratoire doit déposer une pré-soumission 6 mois avant la soumission, 60 à 90 jours plus tard le CHMP, le comité des médicaments à usage humain désigne un rapporteur pour le projet. Le rapporteur, scientifique, médecin le plus souvent est en charge d'établir un rapport d'évaluation de la technologie. Un co-rapporteur peut être désigné également dans certaines procédures pour un rapport supplémentaire fait indépendamment. Ces deux rôles sont supportés par tout une équipe d'évaluation adoptant des opinions et posant des recommandations dans la prise en charge, ou des réponses à des problématiques.

Une fois le dossier soumis l'évaluation prend environ 120 jours et l'AMM peut être octroyé, 300 jours après cette soumission, cela peut dépendre néanmoins de la complexité du produit.

*Figure 2* : Le déroulement de la procédure centralisée européenne [15]



La procédure centralisée est un avantage réel du marché des médicaments orphelins, une évaluation harmonisée entre les différents pays est une porte d'accès privilégiée pour tous les marchés européens ainsi qu'un développement rapide des revenus générés par le médicament.

## **2.2 La désignation PRIME (*Priority Medicine*)**

En plus de cette procédure centralisée, le PRIME est un programme lancé par l'EMA pour augmenter le soutien au développement de médicaments ciblant des pathologies avec un besoin médical important non satisfait tel que ceux luttant contre les maladies orphelines. Le programme est basé sur une plus grande interaction entre les autorités et les fabricants de médicaments innovants pour optimiser leurs procédures et permettre un accès plus rapide à ces traitements pour les patients.

Les avantages de cette désignation pour le titulaire du médicament sont [16] :

- ↑ L'attribution d'un rapporteur du CHMP ou du CAT qui fournira un soutien continu au titulaire du médicament dans le développement de ses connaissances sur les sujets réglementaires et thérapeutiques impliqués
- ↑ L'organisation d'une réunion au stade précoce avec ces comités européens et des experts multidisciplinaire pour orienter le titulaire sur la stratégie réglementaire et le plan de développement global à adopter
- ↑ L'obtention de conseils scientifiques à des étapes clés du développement
- ↑ La confirmation d'avoir une évaluation accélérée au moment de la demande d'AMM

Néanmoins pour obtenir cette désignation il faudra être en mesure de démontrer un avantage thérapeutique majeur en comparaison aux traitements existants et ceci en ayant démontré un bénéfice potentiel pour les patients grâce à des données cliniques précoces. Seuls quelques dizaines de potentiels médicaments, en développement, en font l'objet aujourd'hui.

## **2.3 La désignation de médicament orphelin**

Le marché des médicaments orphelins, tel qu'on le développera plus tard se base sur cette désignation pour qu'un médicament y soit inclus. L'*orphan drug designation* est un statut réglementaire qui peut être obtenu indépendamment dans trois régions du monde : États-Unis, Japon, et Europe. Un certain nombre de critères à remplir sont nécessaires pour pouvoir obtenir

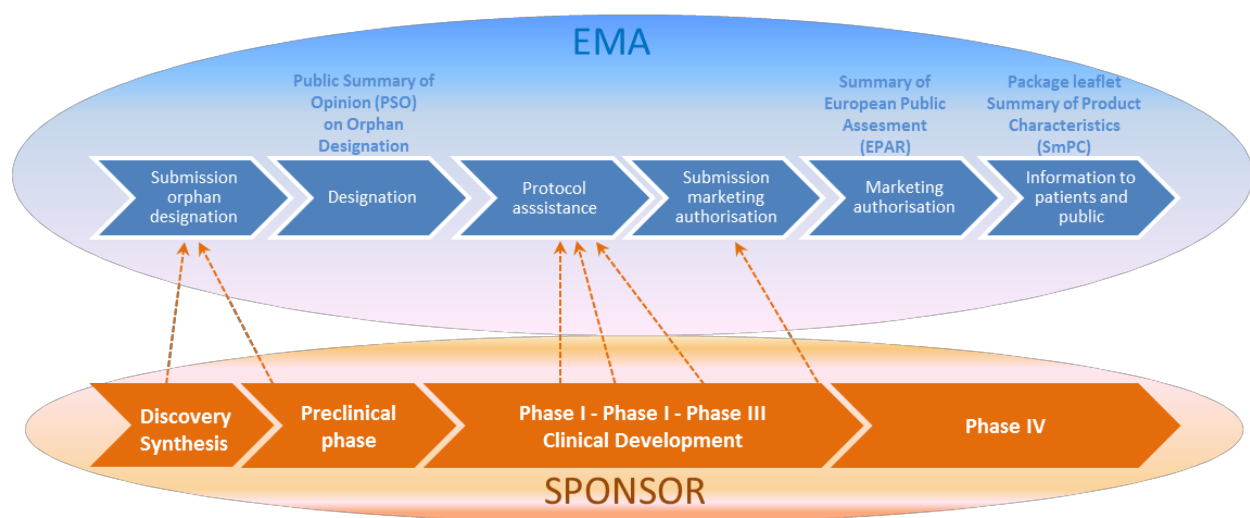


la désignation de médicament orphelin par l'EMA. L'agence propose même un *flowchart* téléchargeable en ligne pour constater ou non l'éligibilité d'un médicament au statut de médicament orphelin (annexe 1)

- Le médicament doit être destiné au traitement, au diagnostic ou à la prévention d'une indication clairement identifiable
- L'incidence de l'indication dans l'union européenne doit être inférieure à 5/10 000
- Aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection concernée ne peut être autorisée ou, si une telle méthode existe, le médicament doit apporter un bénéfice significatif aux personnes atteintes de l'affection.

Durant tout le cycle réglementaire européen du médicament (figure 3) on peut voir que l'EMA interagit avec le sponsor, soit l'organisateur des essais cliniques du médicament concerné.

*Figure 3* : Parcours réglementaire des médicaments orphelins dans l'UE [17]



Interactions between industry and the EMA during all stages of medicines development

Une fois obtenue cette désignation est un *golden ticket* pour un grand nombre d'avantages au sein de l'union européenne [18] :

- ↑ Assistance au protocole de développement clinique à coût réduit
- ↑ Réduction des taxes
- ↑ Accès immédiat à la procédure centralisée de l'EMA

- ⬆ 10 ans d'exclusivité commerciale dans l'union européenne à compter de l'approbation
- ⬆ Assistance administrative et procédurale à tarif réduit pour les petites et moyennes entreprises

Il n'y a pas de subventions directes fournies par l'agence européenne, mais des fonds peuvent être obtenus auprès de la Commission européenne et d'autres acteurs tels que les fonds Horizon 2020 et E-rare.

**Horizon 2020** est un programme de l'union européenne qui a une multitude d'objectifs dans l'amélioration de la santé des citoyens, notamment dans la transformation digitale des systèmes de santé mais aussi dans le support financier aux fabricants de traitements destinés aux maladies rares. [19] Le programme d'action pour les maladies rares a pour code SC1-BHC-04-2018. Le programme devrait renforcer le rôle de leader global de l'Union Européenne dans les maladies rares. Un montant de 50 à 55 millions d'euros y sera consacré entre 2018 et 2020.

**E-rare** est aussi un programme de l'union européenne qui a pour unique but de supporter financièrement, en Europe et au Canada, les projets de recherche de nouvelles solutions thérapeutiques contre les maladies rares. Selon le site web du programme entre 2007 et 2016, un total de 1051 projets ont été soumis et 106 ont obtenu un support financier, représentant un total cumulé de 92 millions d'euros. Les pays ayant présenté le plus de projet et ayant reçu le plus de fonds sont l'Allemagne et la France. Quant aux aires thérapeutiques les plus récurrentes, ce fut d'abord la neurologie, puis l'hématologie/l'immunologie et enfin les maladies métaboliques.

Le statut de médicament orphelin est ainsi primordial lorsque l'on va traiter des maladies rares néanmoins il n'est pas une autorisation d'utilisation en soit, ce statut donné souvent précocement dans la vie du médicament est un indicatif que la molécule est prometteuse et pourrait traiter des patients en manque médical. On ne pourra utiliser le médicament qu'une fois toutes les étapes classiques de validation clinique et réglementaire passées comme pour tout autre médicament. On pourrait nuancer ces propos par l'usage compassionnelle. En France le statut d'ATU ou Autorisation Temporaire d'Utilisation est très fréquent pour les maladies orphelines. Lorsqu'aucun autre traitement, d'efficacité suffisante, n'est présent sur le marché, les instances gouvernementales autorisent la prise en charge des patients par ATU alors que le médicament est encore en développement.

Depuis environ 10 ans maintenant, les incitations à développer des médicaments orphelins de la part de la FDA et l'UE sont un succès, l'attention portée aux maladies rares est croissant et

la recherche dans les biotechnologies est au premier plan devant les recherches pharmaceutiques sur des maladies plus répandues. Au sujet de l'exclusivité commerciale certains pourraient penser que cela empêche le progrès thérapeutique dans une pathologie en manque de traitements néanmoins cette exclusivité ne s'applique qu'au traitement utilisant les mêmes mécanismes moléculaires et n'empêche pas le développement d'autres traitements innovants dans la même pathologie avec des stratégies d'action thérapeutique différentes.



En revanche la désignation orpheline n'est pas une assurance d'arriver sur le marché, les critères étudiés n'ont pas de rapport avec le rapport d'efficacité et de risque du produit. Selon le site de l'EMA 66% des laboratoires qui ont déposé une demande de désignation orpheline l'ont obtenu pour leur produit mais seulement 8% de ceux-ci ont réussi à arriver sur le marché.

### 2.3.1 Disparités avec la FDA

La FDA, l'agence américaine du médicament propose aussi l'obtention de la désignation de médicament orphelin sur son territoire. Comme en Europe, le médicament qui l'obtient bénéficie d'avantages commerciaux, réglementaires et de recherche comme pour l'EMA, mais aussi de subventions directement versées par l'autorité. Aux États-Unis ces subventions posent problème pour les médicaments qui n'obtiennent finalement l'autorisation de mise sur le marché et l'argent reversé qui n'aura pas servi au bien public, d'autant plus que l'agence américaine accorde avec plus de facilité cette désignation. [20]

D'autre part, selon une étude de Vivianne Giannuzzi publié dans *l'Orphanet Journal of Rare Diseases*, jusqu'à 2015 les statuts de médicaments orphelins ont été bien plus délivrés aux États-Unis par la FDA qu'en Europe par l'EMA. Cela peut s'expliquer par les contraintes réglementaires moins lourdes aux États-Unis ou encore le temps de révisions de la molécule moins long de la part de l'agence américaine. Par ailleurs un dossier de médicament orphelin qui est déposé en Europe sera quasi-systématiquement déposé auprès de la FDA pour l'obtention du marché américain ce qui n'est pas vrai dans le sens inverse.

*Tableau 3* : Les désignations orphelines accordées, différences chiffrées entre l'Europe et les États-Unis [21]

	 EMA	 FDA
Nombre de désignations orphelines données	1264	3082
Médicaments orphelins approuvés	133	415
Indications couvertes	179	521
Maladies rares couvertes	122	300
Moyenne des désignations/an	79	93,4
Moyennes des indications approuvées/an	8,5	15,8

Des efforts supplémentaires d'harmonisation pourrait être encore effectués rétroactivement, néanmoins les deux agences ont des avis qui peuvent diverger et les exigences requises par l'EMA sont parfois supérieures à celle de la FDA. Les deux organisations ont d'ailleurs mis en place pour l'avenir un formulaire de demande de désignation unique qui permet d'accéder au statut de médicament orphelin dans les deux régions.

### 2.3.2 Extension d'exclusivité pour les médicaments pédiatriques

Environ 60% des médicaments orphelins ont une indication pédiatrique. Alors que pour certains qui avait comme cible première les patients enfants (pour des maladies congénitales par exemple, pour d'autres la mise en place d'un PIP (plan d'investigation pédiatrique) permet d'obtenir deux années supplémentaires d'exclusivité commerciale lorsque les études sont concluantes chez l'enfant et que l'indication au RCP comprend cette sous-population.

En Europe comme aux États-Unis un certain nombre de médicaments orphelins sont approuvés uniquement chez l'adulte lorsque des enfants peuvent également être touchés par la maladie. Sur le continent européen, 64 médicaments orphelins sur 140, soit 45,7% pourraient avoir une indication pédiatrique mais ne sont pas approuvés pour cette population. [21]

La raison vient souvent des conditions opérationnelles très dures à mettre en œuvre. Notamment dans le déroulement des essais cliniques. Un manque médical à régler.

### 2.3.3 Le nouveau système IRIS

A partir du 19 Septembre 2018, les titulaires de médicaments orphelins devront utiliser le système IRIS de l'agence européenne du médicament pour soumettre toutes leurs activités après l'obtention de leur désignation. L'EMA précise qu'elle : « ne sera pas en mesure de traiter les soumissions en dehors du système IRIS. »

IRIS est un logiciel accessible en ligne qui permettra à terme de simplifier les démarches administratives et les prises de contact avec l'agence européenne. Le portail permettra des actions variées, tel que le suivi de l'avancement d'une demande de désignation orpheline, la soumission des rapports annuels obligatoires ou même la modification du sponsor d'un essai clinique.

L'agence a d'ailleurs testé un pilote de ce nouveau système en Mars 2018 avec 35 volontaires de 26 autorités différentes qui ont rendu des avis très positifs sur IRIS et ont aidé l'EMA à l'optimiser.

Un guide d'utilisation est disponible sur le site de l'agence :

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/post-orphan-medicinal-product-designation-procedures-guidance-submit-application-iris-online-portal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/post-orphan-medicinal-product-designation-procedures-guidance-submit-application-iris-online-portal_en.pdf)

### 2.3.4 La perte de la désignation de médicament orphelin

Un médicament qui obtient la désignation de médicament orphelin ne l'a pas à vie. Le statut peut être retiré par l'autorité compétente mais le laboratoire peut de son plein gré demander le retrait du statut. Pour illustrer cela, en 2018, Le Bosulif de Pfizer et le Lynparza de Merck se sont vu retirer la désignation orpheline sur demande des laboratoires titulaires.

Cependant la plupart du temps l'EMA retire la désignation lorsque le médicament dépasse la date des 10 ans d'exclusivité commerciale. Elle peut aussi être retirée au cours d'une réévaluation.

Le cas de l'Empliciti développé par Bristol-Myers Squibb et indiqué dans le Myélome multiple est révélateur du besoin d'être le seul traitement disponible ou sinon d'être supérieur aux traitements déjà existants pour avoir la désignation. Le médicament avait obtenu son statut de médicament orphelin le 9 Août 2012 et celui-ci a été revu par le COMP le 8 avril 2016. Comme d'autres méthodes de traitement sont autorisées dans l'Union européenne, le COMP a également

examiné si le médicament présente un avantage significatif pour les patients atteints de myélome multiple, et malheureusement ce n'était pas le cas. Le COMP a ainsi conclu que l'un des critères pour la désignation orpheline n'était plus rempli et a donc recommandé que la désignation orpheline du produit ne soit pas maintenue. [22]

### 3 Contexte de développement clinique

Le développement clinique d'un médicament correspond à l'ensemble de ses études sur l'homme. Dans un cadre traditionnel le médicament sera d'abord étudié sur des volontaires sains à des doses faibles pour mesurer sa sécurité, puis sur des patients atteints pour évaluer son efficacité versus un comparateur.

L'objectif du développement clinique d'un médicament est de s'assurer de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité d'un médicament. La bonne connaissance de ces étapes clés est cruciale pour toute personne qui souhaite travailler sur ces produits de santé. Le tableau 4 présente les étapes cliniques classiques, puis nous allons voir comment ces étapes s'appliquent au médicament orphelin.

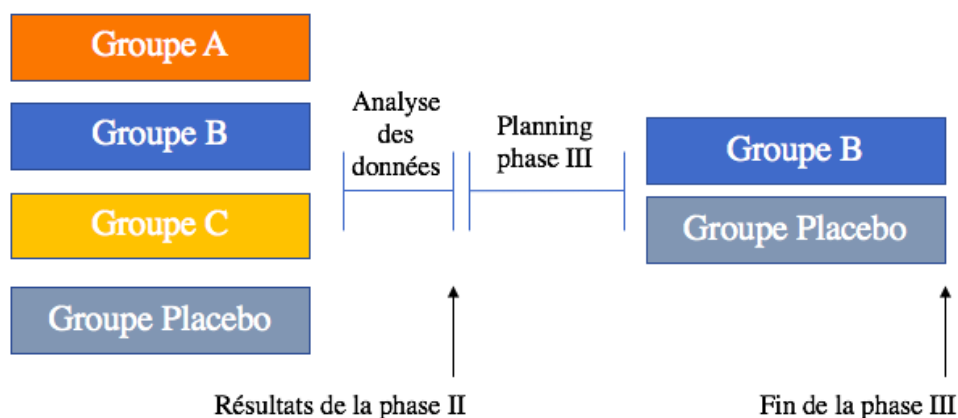
*Tableau 4* : Objectifs et caractéristiques des phases cliniques du médicament.

Phase I	Phase II	Phase III
<ul style="list-style-type: none"><li>- Étude de tolérance et de sécurité</li><li>- Évaluation de la Pharmacologie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Étude de l'effet thérapeutique</li><li>- Dose optimale et toxicité</li><li>- PoC : Preuve du concept</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Confirmation de l'efficacité et de la sécurité de l'emploi</li><li>- Évaluation vs un comparateur</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Faible nombre de participants</li><li>- Volontaires sains</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Premiers essais chez des patients atteints par l'indication</li><li>- Comparative / Multidose</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Essais à grande échelle sur des patients atteints</li><li>- Évaluation à long terme</li><li>- Comparative</li></ul>

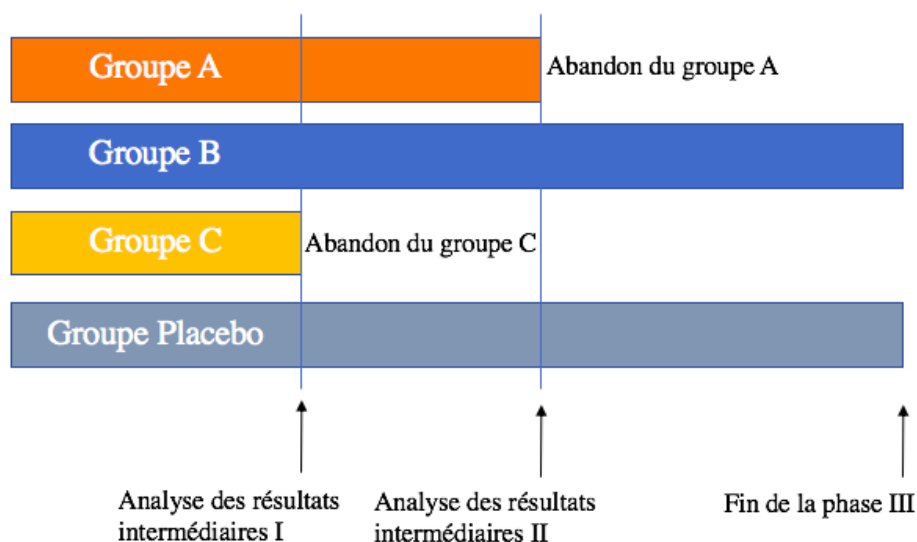
Pour les médicaments orphelins la phase I est souvent plus courte que pour des phase I traditionnelles, les études de sécurité sont effectuées mais réduites à l'essentielle au vu de l'urgence thérapeutique fréquente des maladies concernées. De plus les phases II et III peuvent être combinées, dans l'objectif de construire des études cliniques adaptatives (figure 4) raccourcissant encore la durée des phases d'études et pouvant renforcer la démonstration de preuve de concept dans des cas où l'évidence n'est pas claire, en raison de la vision à court terme impliquée et du manque de significativité lié au nombre de patients.

*Figure 4* : Le design adaptif des études cliniques de médicaments orphelins [23]

***Design traditionnel des études de phase II et III***



***Design adaptif de l'étude de phase II/III***



Un essai clinique adaptif est une étude où les données sont récoltées et analysées au fur et à mesure de l'étude pour pouvoir optimiser leur compréhension et pouvoir ajuster l'essai.

Le design adaptif est particulièrement intéressant pour les études expérimentales complexes comme dans le cas des médicaments orphelins. Ceci est aussi fortement lié à la méconnaissance fréquente de la physiopathologie des maladies et des conséquences sur les patients.

Il ne s'agit pas d'une initiative européenne, mais en août 2015, la FDA a publié un projet de directives mises à jour qui vise à offrir aux promoteurs un soutien supplémentaire pour s'attaquer aux problèmes communs rencontrés dans le développement des médicaments



orphelins, il s'agit d'une version non officielle qui a été sujette à commentaires de la part des experts. [24]

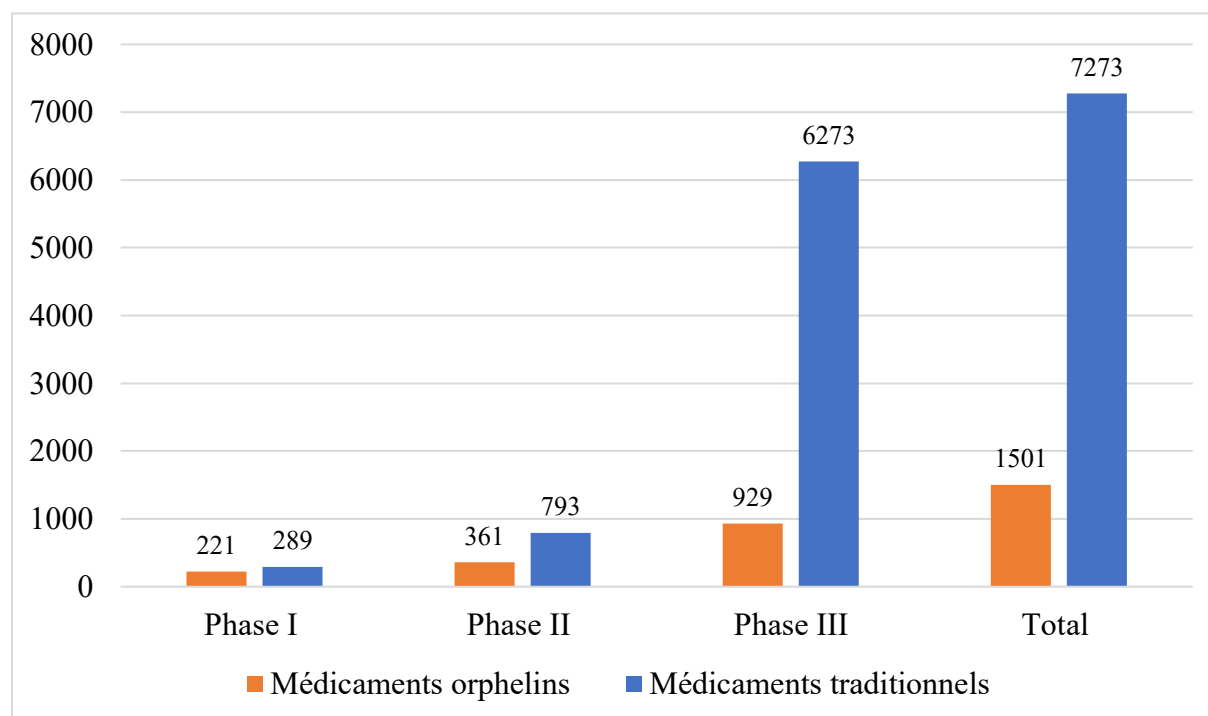
Ces guidelines peuvent être très intéressantes à étudier même pour un essai qui se déroulera en Europe. Les maladies concernées étant souvent complexes et méconnues, on peut noter que les lignes directrices soulignent la nécessité pour les promoteurs d'acquérir de meilleures connaissances biologiques, cliniques et épidémiologiques sur les maladies rares particulières à l'étude, et suggèrent de mener des études empiriques par le biais de diverses formes de recherche observationnelle. En menant ces études qui examinent la progression d'une maladie à partir des symptômes initiaux, du diagnostic officiel jusqu'aux divers paramètres cliniques, la FDA suggère que les entreprises seront en mesure de concevoir des programmes de développement de médicaments plus efficaces.

De plus le document aborde les problèmes de critères primaires d'efficacité, indicateurs cliniques de l'efficacité du médicament, et le devoir pour les sponsors de développer et d'utiliser de nouveaux outils. Ou de modifier des outils existants pour évaluer les études cliniques d'un médicament orphelin pour qu'il soit bien adapté à la maladie rare, il conviendra de vérifier la validité de l'outil d'évaluation, sa faisabilité, sa crédibilité ou encore la facilité d'interprétation clinique.

### **3.1 Nombre de patients**

L'une des considérations clés de la recherche sur les maladies rares est le nombre limité de patients disponibles pour participer aux essais cliniques. Les entreprises doivent chercher beaucoup pour identifier les patients potentiellement admissibles. Par ailleurs le nombre de sites où les essais cliniques ont lieu sont très souvent limités, en effet les essais se déroulent dans quelques centres d'excellence, de prise en charge de maladies méconnues. Combiné au nombre restreint de patients cela peut devenir particulièrement problématique, et encore plus pour les patients ayant des problèmes de mobilité ou pour les essais impliquant des enfants. [25]

*Figure 5* : Nombre de patients par phase de développement clinique pour les médicaments orphelins et traditionnels [26]



Certaines maladies jugées rares en Europe seront par contre moins rares dans d'autres pays du monde. Il sera alors plus pratique dans le développement clinique de certains médicaments d'établir les recherches dans les pays avec l'incidence la plus élevée, comme pour la drépanocytose et les pays africains.

Le nombre de patients nécessaires dans les études cliniques des médicaments orphelins est beaucoup plus faible que pour les autres médicaments, cela s'explique naturellement par le fait que les patients sont moins nombreux, qu'en est-il de la significativité ?

### **3.2 Significativité et critères d'efficacité**

La randomisation des patients reste beaucoup moins fréquente que dans des essais cliniques traditionnels. Les études cliniques sont aussi marquées par la forte hétérogénéité des profils de malade en lien avec les fréquents sous-types au sein d'une même maladie rare. [27]

La fréquence plus élevée d'essais non randomisés et sans insu de médicaments orphelins soulève des préoccupations quant à la robustesse des résultats de ces essais. Entre 2004 et 2010, dans le domaine oncologique des maladies rares, 30% des essais étaient randomisés contre 80% pour les médicaments traditionnels oncologiques, et seulement 4% des essais se déroulaient en

double aveugle contre 33% normalement [28]. La recherche de biomarqueurs chez les patients et un protocole d'essai clinique adaptable pourrait fournir des réponses partielles à ce manque de solidité. Au sujet de l'adaptabilité, on parle désormais même de Quality by Design pour les essais cliniques, une piste à creuser pour rendre plus performant l'évaluation d'essais complexes comme vu précédemment (figure 5). Le Quality by design est un procédé utilisé principalement en production qui permet l'adaptation de critère de qualité par élargissement de l'acceptation des spécifications d'un produit, on se concentre sur les aspects essentiels de qualité du produit. En termes simples, il définit la qualité comme l'absence de toute erreur importante. Pour un essai clinique, ces erreurs peuvent arriver dans la conduite de l'étude ou par des inexactitudes dans la collecte et la notification des données. Cela affecte les critères de réalisation de l'étude et donc la validité de l'essai, ou peut compromettre les droits ou la sécurité du patient. En éliminant les considérations moins importantes et en mettant l'accent sur les éléments essentiels, les essais peuvent être conçus pour produire des données plus fiables sur les résultats d'intérêt, et ce, de manière plus efficace et à moindre coût, spécifiquement dans le cas d'essai originaux comme dans les maladies rares.

L'étude de phase I n'est d'ailleurs pas toujours pratiquée sur des critères répondant à la significativité nécessaire, Marc Doms [29] répond aux problèmes de significativité dans l'étude de phase I en jugeant que « Ce n'est que lorsque le composé actif du médicament orphelin désigné est un ingrédient pharmaceutique déjà bien connu que des essais cliniques randomisés de phase 1 ne seront pas nécessaires. Dans tous les autres cas, les études de phase 1 doivent être réalisées sur un nombre suffisant de volontaires, même pour des médicaments destinés à un nombre très limité de patients. [29]

Cependant pour les personnes en charge du design des essais cliniques certaines questions peuvent faciliter l'évaluation finale du médicament : Quels sont nos objectifs vis-à-vis de la maladie ? Curatif, palliatif ? Serait-ce plus intéressant en monothérapie ou en bithérapie ? Comment le médicament pourra être pris en charge dans les environnements budgétaires ? Il faut être d'autant plus attentif aux protocoles cliniques et au design des études dans l'environnement des médicaments orphelins, un design mal adapté pouvant parfois conduire au non-remboursement du médicament ou pire à la non-obtention de l'AMM à cause de critères d'efficacité jugés non significatifs. Les nouveaux moyens digitaux, notamment les logiciels, permettant une collecte d'information à grande échelle permettront de diminuer les coûts et d'harmoniser les données. Il est très probable également que l'intelligence artificielle prenne

une place importante dans le développement de nouveaux outils ou calculs améliorant cette significativité.

Pour ce qui est de l'évaluation clinique, un nombre important d'essais et de recherches dans les maladies rares présentent des challenge dans détermination de l'efficacité des produits. Dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne par exemple, un critère d'efficacité clinique récent et régulièrement utilisé est le test de marche pendant 6 minutes, néanmoins pour les patients, tout autant que la marche, la fonction motrice de leurs membres supérieurs devrait être plus évaluée ou même leur capacité à exécuter des tâches quotidiennes banales tel qu'utiliser les toilettes [25]. L'objectif ici est de démontrer qu'il faut corréliser les critères d'efficacité primaires avec les besoins réels des patients. La DMD n'est qu'un exemple parmi d'autres, il faut absolument instaurer un dialogue précoce sur les vrais besoins des patients plutôt qu'établir une stratégie clinique dans laquelle le promoteur aura toutes ses chances d'atteindre ses critères d'efficacité primaires mais sans répondre aux souhaits des associations de patients.

### **3.3 Coût de développement et disponibilité du traitement**

Au sujet des coûts, il est établi que les études cliniques impliquant des médicaments orphelins seront moins onéreuses que pour les médicaments impliquant des médicaments traditionnels, une des raisons principales étant notamment le besoin largement moindre en nombre de patients. Cet allègement estimé environ à 27% est pris en compte dans l'établissement du prix du médicament s'il a lieu [30]. Ces coûts moins importants de recherche et développement seront également importants dans la valorisation du médicament dans les stratégies de croissance externe, principalement dans les accords de licence, qui sont développés en partie II de cette thèse.

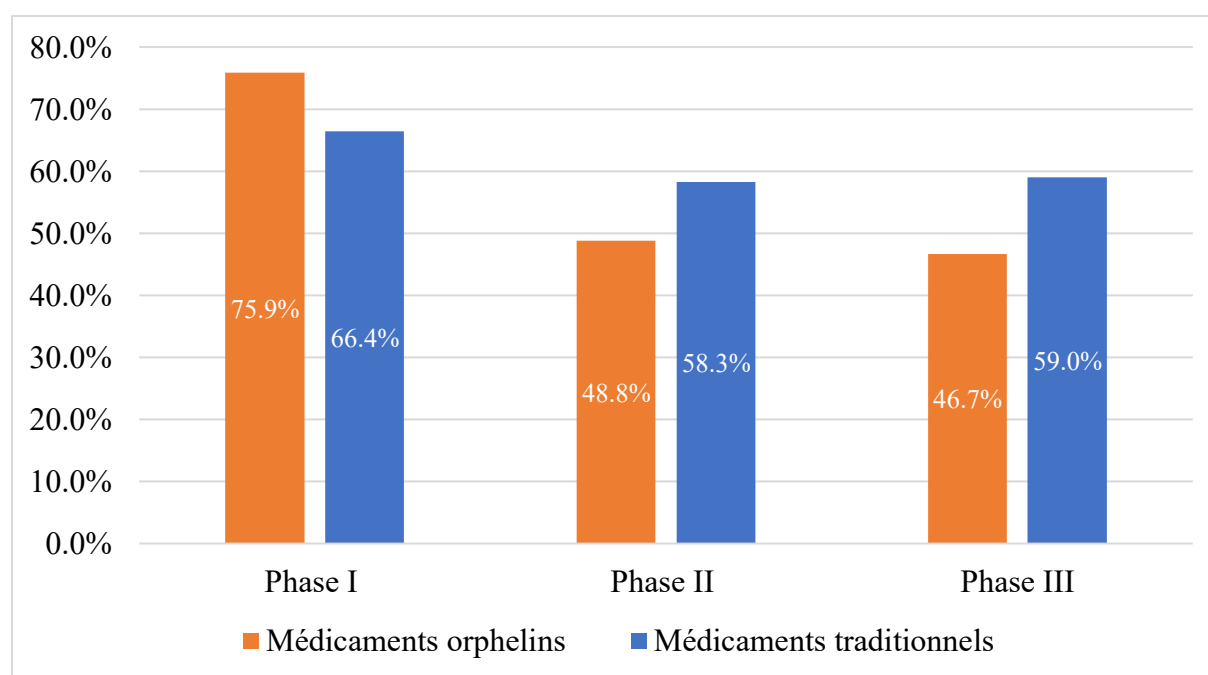
Le besoin médical urgent des pathologies traitées par les médicaments orphelins implique un temps médian pour obtenir l'autorisation sur le marché plus court que pour les médicaments classiques. Ainsi des mesures variant selon les pays permettent aux médicaments de bénéficier d'approbations accélérées, ou d'études prioritaires du médicament pour que celui-ci arrive plus rapidement sur le marché, tel que les avantages outre-Atlantique : les *fast track designations*, les notions de *breakthrough therapy*, d'*accelerated approval* ou encore la *priority review*. [31] En France également avec l'usage compassionnel et les autorisations temporaires d'utilisation (ATU), mises en place avant l'autorisation de mise sur le marché. Les ATU sont indispensables pour les médicaments orphelins et permettent une administration au patient la plus précoce possible.

### 3.4 Probabilités de succès des phases cliniques

En dehors des problématiques de compréhension de la maladie et d'adaptabilité des essais cliniques, de manière générale, et en incluant les médicaments oncologiques les probabilités de succès du développement de médicament orphelin sont bien plus faibles que pour des médicaments classiques. Grâce à l'étude de Wong CH et al, 2018, du Massachusetts Institute of Technology on observe que seulement 6,2% des projets parviennent à la commercialisation. Ce taux est bien abaissé par les 1,2% des projets en oncologie qui arrivent à terme. [32]

Si on exclut les projets orphelins et oncologiques la probabilité totale de succès passe à 13,6%. Bien que les chances de succès soit plus élevées pour la phase I, ce sont les phases II et III qui diminuent largement les chances de réussite, attention alors à ne pas opérer des partenariats stratégiques trop tôt dans développement du médicament orphelin cible.

*Figure 6* : Comparaison des probabilités de succès des études cliniques entre médicaments orphelins et médicaments traditionnels [32]



La physiopathologie des maladies traitées peut être inconnue, le manque de biomarqueurs jugeant l'efficacité reste important, cette dernière étant évaluée quasi systématiquement par une réduction des symptômes ou une amélioration des conditions de vie et des critères souvent assez arbitraires. Il est important de discuter avec les associations de patients, les autorités, les médecins, pour se rendre compte des besoins thérapeutiques, cela permettra ainsi de juger des critères d'efficacité « réels » et qui comptent vraiment pour les patients et soignants, ainsi on

pourra justifier au mieux l'apport thérapeutique de notre produit et valoriser efficacement notre étude de phase III devant les autorités et les payeurs.

#### **4 Contexte de market access**

Les maladies rares n'ont pas fait l'objet de recherches approfondies dans les années passées car la majorité des besoins médicaux se trouvaient ailleurs et les revenus perçus dans ces pathologies étaient faibles. C'était avant le développement du *market access*, des HTA, des QALY et des méthodes de *pricing* aux seuils plus élevés rendues possibles par les considérations éthiques des institutions selon lesquelles chaque personne malade avait droit à un traitement qu'importe l'incidence de sa maladie dans la population. On déduit également les coûts annexes associés à sa prise en charge (transports, hospitalisation) qui seront moindres grâce à des traitements innovants efficaces.

##### **4.1 Qu'est-ce que le market access ?**

Le *market access* que l'on traduit en français par « accès au marché » est un processus qui combine stratégie et démonstration de valeur pour identifier et communiquer les avantages d'une technologie de santé aux payeurs d'un pays, que cela soit pour un médicament ou un dispositif médical. Les stratégies de *market access* incluent les discussions engagées précocement entre autorités gouvernementales et fabricants de médicament et les méthodes de valorisation médico-économique du médicament au moment de la fixation du prix et du remboursement. Elles permettent aux fabricants de démontrer, d'une part combien devrait coûter leur médicament et pourquoi établir ce prix (on parlera alors de *pricing*) et d'autre part pourquoi le médicament devrait être remboursé. Les deux objectifs principaux d'un département de *market access* sont ainsi le prix et le remboursement du médicament.

Dans une extension de définition le *market access* définira aussi l'obtention d'appel d'offres par un laboratoire, ou encore le processus par lequel le patient se retrouve avec le médicament dans ses mains, on peut aussi parler dans ce cas de *patient access*.

Dans certaines régions du monde des vaccins ou médicaments « communs » dans les pays plus développés, sont là-bas qualifiés de médicaments orphelins car les personnes concernées n'ont pas les moyens de payer le traitement. Certains vaccins pour des maladies tropicales également

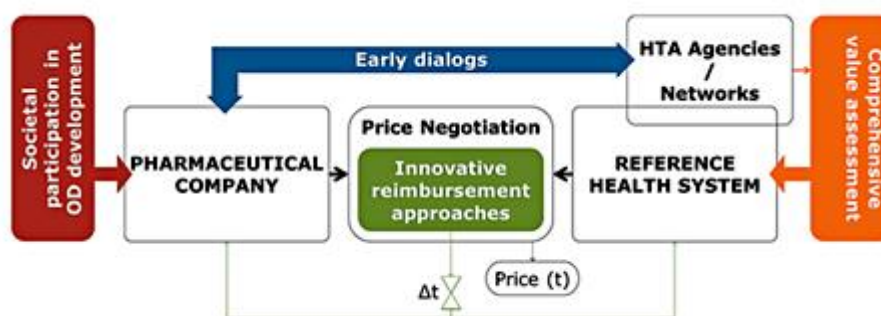
ne seront pas développés, le patient access de pathologies orphelines dans ces pays sera à développer avec précaution. Ces sujets ne seront cependant pas étudiés dans cette thèse.

#### 4.2 Le market access dans la stratégie d'acquisition

L'étude du *market access* pour un type de produit (médicament orphelin, médicament d'oncologie, médicament à remboursement facultatif, dispositif médical), pour une certaine indication et pour un certain pays est essentielle dans une stratégie d'acquisition. Comme montré en figure 7, un dialogue précoce entre le titulaire du médicament orphelin et les institutions responsables conditionnera une bonne stratégie de *market access*. Les institutions ayant recours de plus en plus à des méthodes sophistiquées et quantitatives pour juger de la valeur d'un médicament l'entreprise pharmaceutique pourra justifier ses propositions grâce à ces modèles. Le modèle de Markov est aujourd'hui une référence pour établir une analyse coût-efficacité d'un produit en prenant en compte les facteurs sociétaux extérieurs et des comparateurs thérapeutiques, une vision complexe macro-économique qui tente de réunir plusieurs facteurs objectifs sur la survie des patients et l'amélioration de leur qualité de vie. On pourra se servir de QALY, que l'on définira plus loin (p.45) pour établir des éléments comparatifs entre deux médicaments qui n'ont parfois rien en commun.

Des méthodes de remboursement innovantes sont également entreprises pour les médicaments orphelins ou de thérapie génique comme le paiement sur garantie, dans ce cas, les payeurs ne financent le médicament que si le patient est guéri après utilisation du produit, c'est le cas pour le Kymriah de Novartis. On appelle ça *l'outcome-based pricing*, ou prix basé sur les résultats.

*Figure 7* : Implication des différents acteurs dans les nouvelles approches d'accès au marché [33]



Cette méthode *d'outcome-based pricing* est nécessaire dans un environnement budgétaire de plus en plus restreint et où les payeurs mettent de plus en plus de barrière, limitant l'accès des

médicaments coûteux, comme pour certains médicaments orphelins et oncologique, lorsqu'ils n'ont pas de garantie claire de l'efficacité. L'*outcome-based pricing* est une démonstration de confiance de l'industriel envers son médicament et peut aider les pays à maîtriser leurs dépenses dans ce domaine.

Une stratégie réussie de *market access* conditionnera :

- Un lancement rapide qui peut souvent devancer les concurrents
- Une bonne adoption par les payeurs et les prescripteurs, et en plus précoce
- Des résultats de ventes augmentés lorsque l'on a réussi à prouver le bénéfice médical de notre traitement pour obtenir un remboursement mais aussi sa place dans la stratégie thérapeutique d'une maladie donnée

Il est très important de ne pas sous-estimer le *timing*, ou l'évaluation calendaire d'un lancement qui pourrait conditionner la pérennité d'une petite entreprise lorsqu'elle n'a pas de ressources suffisantes.

### **4.3 Inégalités d'accès et de prix en Europe occidentale**

#### **4.3.1 Les inégalités d'accès dans l'EU-5**

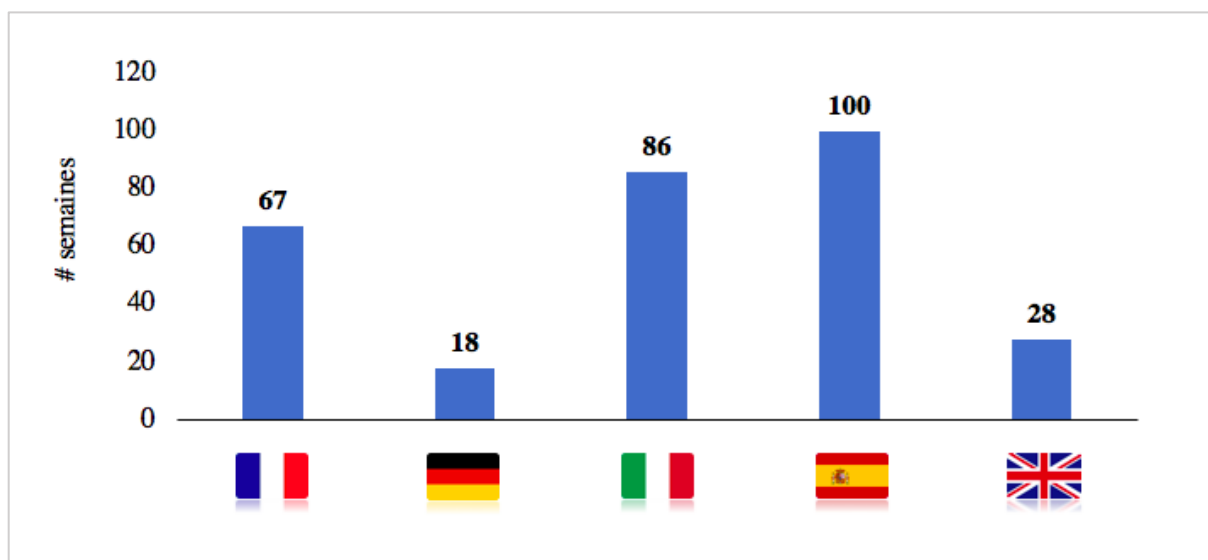
L'EU-5 est le nom donné à « l'Europe des 5 » c'est-à-dire l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni, l'Italie, et l'Espagne. Pour la plupart des médicaments, le temps de lancement au niveau national d'un médicament approuvé par l'EMA peut varier largement. On explique cela par les différences de procédures et systèmes selon les pays ou encore les exigences et concessions au niveau du prix et des remboursements. Ces variations tendent à complexifier le rôle des responsables du *market access* qui tentent au mieux d'uniformiser les prix pour éviter des sous-performances de filiales locales ou même des importations parallèles entre pays frontaliers lorsque les différences de prix sont vraiment significatives.

Par ailleurs l'urgence thérapeutique des traitements impliquent une disponibilité très rapide des traitements, lorsque les négociations se font trop longues, certains laboratoires peuvent abandonner les projets de commercialisation dans certains pays ce qui pourraient provoquer un manque d'accès à l'innovation thérapeutique, comme Swedish Orphan-Biovitrum a failli le faire en France avec Alprolix, facteur IX anti-hémophilique.



Selon Mycka J et al. qui ont étudié la disponibilité de 70 médicaments orphelins entre 2009 et 2016, une fois que l'EMA a donné son approbation, le médicament orphelin peut mettre 18 semaines à arriver sur le marché allemand à 100 semaines pour arriver sur le marché espagnol.

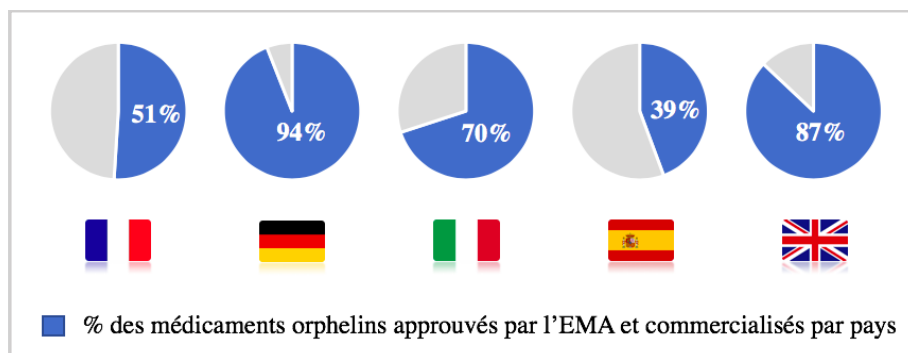
*Figure 8* : Temps requis avant le lancement d'un médicament orphelin dans les pays de l'UE-5 après approbation de l'EMA (2009-2016) [34]



Des accords sont ainsi difficiles à trouver entre les entreprises de santé et les autorités nationales, il arrive aussi assez fréquemment qu'un accord de prix ou de remboursement ne puisse pas être trouvé entre les deux parties et que le médicament ne soit pas lancé dans le pays concerné. C'est particulièrement vrai pour des pays avec des politiques très strictes dans la fixation des prix comme la France. A l'inverse l'Allemagne autorise quasi systématiquement les médicaments autorisés par l'EMA et les prix proposés par les laboratoires, cette stratégie est cependant à nuancer car le système allemand réévalue le prix et le bénéfice coût-efficacité si les bénéfices réalisés sont supérieurs à 50M€ après le lancement du traitement.

Selon la même étude de Mycka J et al, on constate que l'Allemagne a commercialisé 94% des médicaments orphelins approuvés par l'agence européenne du médicament (figure 9), alors que l'Espagne en a commercialisé 39%.

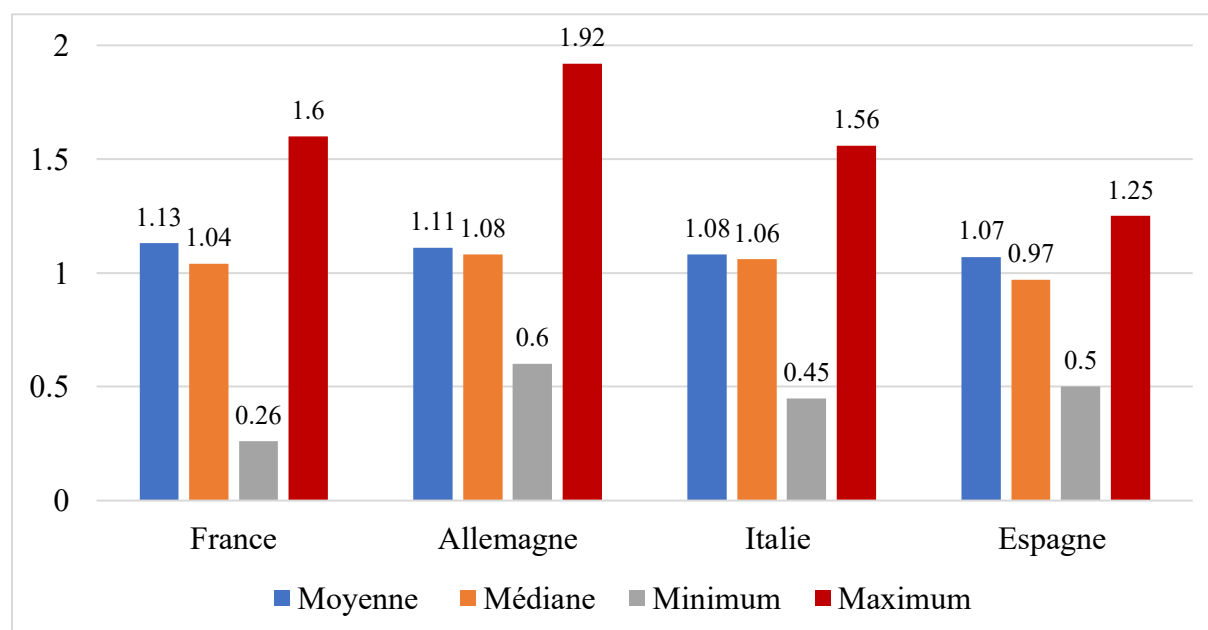
*Figure 9* : Part des médicaments orphelins approuvés par l'EMA et commercialisés dans les pays de l'EU-5 (2009(2016) [34]



#### 4.3.2 Le prix des médicaments orphelins en Europe

Selon une étude comparative de 2017 de Katherine Eve Young paru dans le Journal of Market Access & Health Policy [35] le prix des médicaments orphelins peut varier grandement d'un pays européen à un autre. En prenant une base de 120 médicaments orphelins présent dans plusieurs pays l'étude a mis en avant des différences entre leurs prix. En tachant d'établir une moyenne globale de différence des prix, une médiane, ainsi que les différences maximales observées. Voici la liste des plus hauts coûts par an en moyenne avec le Royaume Uni comme référence (=1,00)

*Figure 10* : Comparaison du prix des médicaments orphelins dans l'EU-5 [35]



La France serait le pays avec les prix les plus importants en moyenne (+13% par rapport au Royaume-Uni) avec un maximum de +60% pour certains traitements, notamment dans les

maladies métaboliques et endocrines. Ensuite vient l'Allemagne (+11%) avec un maximum de +92% pour certains traitements notamment dans les troubles de la circulation. Puis l'Italie (+8%), l'Espagne (+7%), et le Royaume Uni (=0%).

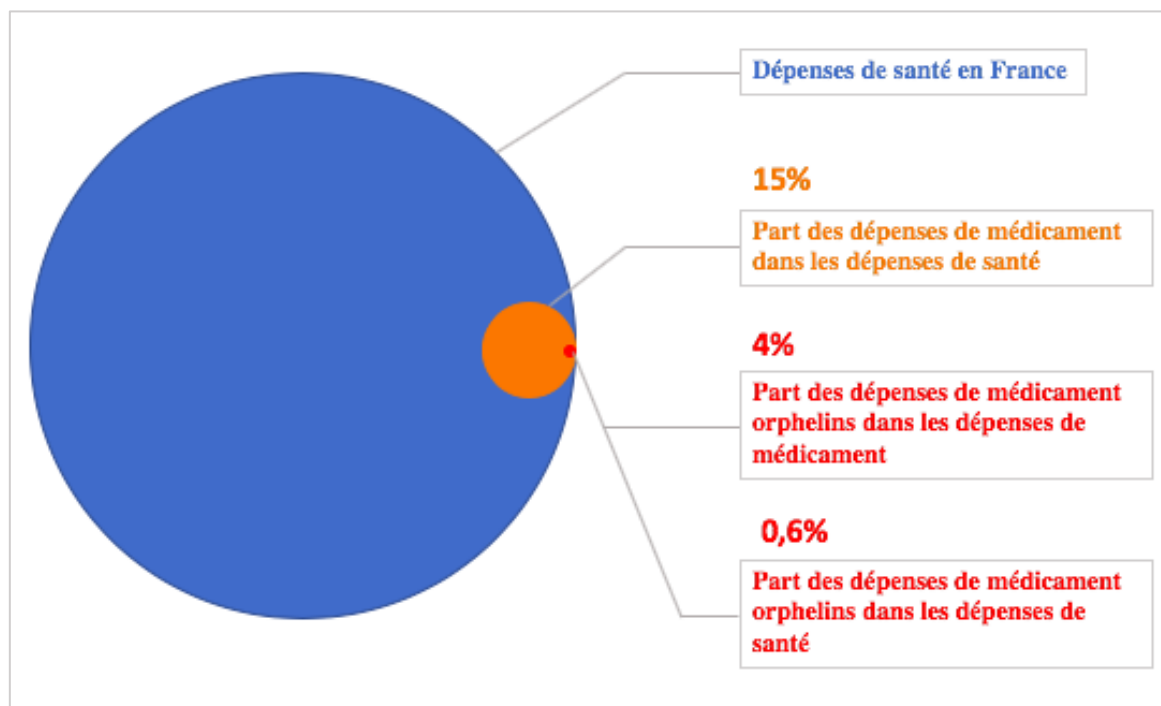
On constate que malgré les budgets serrés des autorités françaises et le manque de médicaments commercialisés alors qu'ils sont approuvés en Europe, le pays paye plus cher les médicaments orphelins qu'il accepte de commercialiser.

Un argumentaire fort sur les critères d'efficacité du candidat médicament, avec peu d'autre alternative thérapeutique sera primordiale pour s'attaquer au marché français. Les institutions évitent de multiplier les autorisations de mise sur le marché répétitives pour une même indication.

En raison du faible nombre de patients et de l'incertitude de pouvoir générer des revenus, de la valorisation de l'effort médical par les autorités, le prix des médicaments orphelins est souvent très élevé, et peut atteindre jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros de coût à l'année. Ce n'est néanmoins pas systématique et un grand nombre de personnes surestiment l'impact de ces médicaments dans le système de santé.

Le LEEM, le syndicat des industries pharmaceutiques françaises, a d'ailleurs fait une étude en 2014 pour évaluer la part de ces médicaments orphelins dans les dépenses de santé en France et révèle que cette part correspond à 0,6% des dépenses totales de santé et 4% des dépenses totales de médicament. L'étude estime par ailleurs que cette dernière part évoluera à 4,9% en 2020.

*Figure 11* : L'impact budgétaire du médicament orphelin dans les dépenses de santé en France [36]



#### 4.4 Établir une stratégie de prix raisonnable pour un médicament orphelin

Aujourd'hui le développement des HTA (*Health Technology Assessment*) et des MCDA (*multi-criteria decision analysis*) permettent de simplifier l'analyse de médicaments et de leur impact parfois très complexe dont on avait beaucoup de mal à justifier le prix le remboursement auprès de chacun des acteurs environnants. Revenons sur trois définitions importantes que l'on rencontrera lors de l'évaluation *market access* d'un médicament orphelin

- **Health Technology Assessment :** Selon l'OMS les HTA désignent « l'évaluation systématique des propriétés, des effets et/ou des impacts des technologies de la santé. » Il s'agit d'un processus multidisciplinaire visant à évaluer les enjeux sociaux, économiques, organisationnels et éthiques d'une intervention en santé ou d'une technologie de la santé. L'objectif principal d'une évaluation est d'éclairer une prise de décision politique.

- **Multi-criteria Decision Analysis** : La MCDA, analyse décisionnelle multi-critères est un ensemble de méthodes d'aide à la prise de décision dans le domaine du *pricing* et du remboursement, elle rend explicite l'impact sur la décision de tous les critères et l'importance relative qui leur est accordée [37]. La MCDA est basée sur des compromis entre les attributs qui peuvent être spécifiques à la maladie concernée, au marché, au traitement lui-même ou encore à l'impact sociétal.
- **QALY** : le QALY est une unité de mesure signifiant *Quality-adjusted life ear*, ou en français « année de vie ajustée sur la qualité », cette unité de mesure a révolutionné les études médico-économiques en échelonnant les années de vie gagnées grâce à un traitement, en prenant en compte la qualité de vie associée. Dans le domaine des médicaments orphelins où les années sont précieuses pour certaines maladies c'est un outil indispensable et il est nécessaire de bien comprendre son intérêt pour les discussions avec les autorités. En effet en plus de pouvoir comparer les médicaments entre eux, cette unité permet aux gouvernements d'allouer les budgets plus efficacement.

Au-delà des implications classiques dans l'évaluation des médicaments tel que la sécurité, l'efficacité clinique, ou les solutions alternatives existantes, les points évaluer par les HTA incluent des données éthiques ou sociales ou encore des aspects organisationnels du laboratoire.

*Tableau 5* : Modèle complet de HTA [38]

1. Le problème de santé et les technologies actuelles
2. La description du produit et les caractéristiques techniques
3. La sécurité du médicament
4. L'efficacité clinique
5. Les coûts et l'évaluation médico-économique
6. L'analyse éthique
7. Les aspects organisationnels
8. Les aspects patient et d'un point de vue social
9. Les aspects légaux

Ces nouvelles évaluations conditionneront également l'établissement du prix et du remboursement des médicaments innovants selon les pays. Il faudra être attentif à respecter les implications de tous les points pour obtenir un prix valorisé au mieux. C'est dans une évolution favorable à l'intégration et l'équité.

#### 4.4.1 Rentabilisation de la recherche et établissement d'un seuil de prix

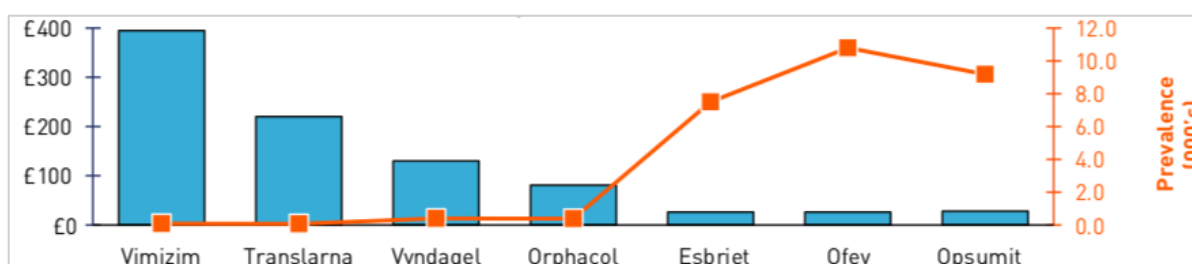
L'autorisation d'un prix plus élevé par les autorités gouvernementales concorde généralement avec des coûts de recherche et développement plus importants pour les laboratoires amenant un médicament sur le marché, exception faite des médicaments orphelins.

En moyenne le coût de la recherche pour un médicament orphelin est environ de 27% celui d'un médicament non-orphelin. [30]

Cependant les gains potentiels sont moindres pour un médicament orphelin que pour des médicaments classiques, ils peuvent être considérés comme tel avec une incidence en dessous de 25 patients pour 50 000 personnes selon la définition de l'EMA.

Le faible nombre de patient existant pour une maladie fait partie des facteurs conditionnant un prix plus important du traitement lorsque ce dernier est efficace. En effet peu de patients permettront de rembourser les efforts dans le développement réalisés. Des médicaments comme le Vyndaqel indiqué dans l'amylose transthyrétine auront un prix bien plus faible que l'Ofev indiqué dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

*Figure 12* : Relation entre le prix de médicaments orphelins et la prévalence des maladies traitées au Royaume-Uni. [39]<sup>3</sup>



Le Royaume-Uni a été un pays précurseur pour les études de coût-efficacité et le développement de nouvelles méthodes de détermination des prix. Il n'est ainsi pas étonnant de retrouver

<sup>3</sup> Les prix sont en milliers (£ 000').

fréquemment des études médico-économique en monnaies anglaises issues des chercheurs britanniques. D'après l'étude de Berdud M et al. [26], en utilisant comme base le seuil-incrémental de coût-efficacité du NICE de £20 000/QALY (*non-orphan average*), soit le montant total autorisé par QALY utilisé pour les médicaments non-orphelins, et en ajustant avec les coût de R&D et les revenus potentiels attendus lors d'une mise sur le marché on peut tabler sur trois seuils de coût-efficacité déterminant le prix potentiel de médicaments orphelins et dépendant de l'incidence de la maladie dans la population.

Un prix seuil maximum de £39 300/an lorsque l'incidence de la maladie est proche de 1 sur 2000 (*orphan cut-off*) et d'un prix seuil maximum de £78 500/an pour une incidence proche de 1 sur 4000 (*orphan mid-point*). Pour les maladies ultra-rares sans alternative thérapeutique le seuil pourra atteindre £938 400 (*ultra-orphan cut-off*).

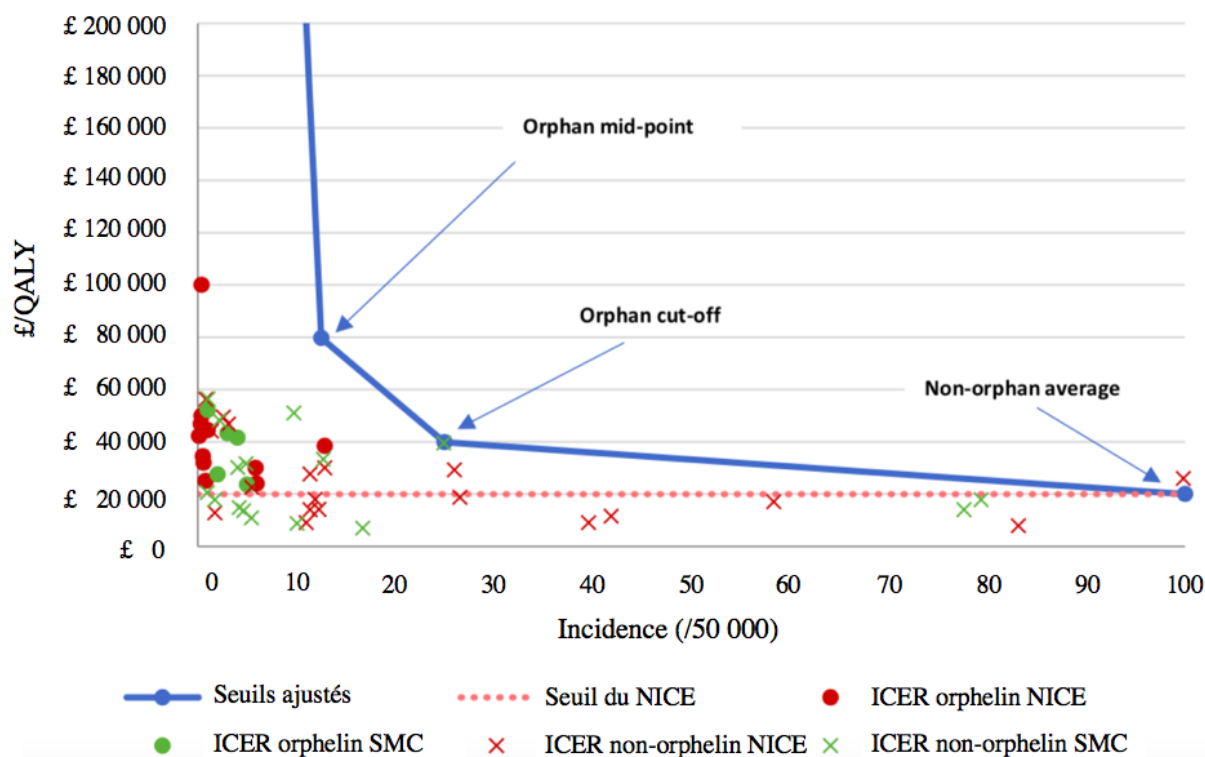
Ces prix sont considérés comme les montants maximums abordables, mais cela ne peut servir de référence au fabricant pour fixer son prix. L'efficacité thérapeutique est également à prendre en compte et le prix sera tout autant déterminé sur une évaluation coût-efficacité.

Les ICER ou *incremental cost-effectiveness ratio* (ratio de coût efficacité) utilisés par les agences du Royaume-Uni permettent de résumer la valeur économique d'un médicament ou d'une intervention médicale en le comparant avec la méthode standard ou le médicament utilisé normalement. Les ICER sont de très bons indicateurs de prix dépendant des QALY qui permettront de comparer les valeurs économiques de médicaments entre eux et indépendamment de l'aire thérapeutique, les ICER doivent être inférieur au seuil de coût-efficacité déterminé par l'agence pour savoir si le médicament est efficient vis-à-vis de l'utilisation des ressources budgétaires. [40]

Dans l'étude de Berdud M., les seuils calculés sont comparés avec les ICER réellement pratiqués par le NICE et le SMC, les agences médico-économiques respectives de l'Angleterre et de l'Écosse. On constate ainsi que si en théorie les seuils de coût-efficacité sont très élevés, en pratique les ICER sont bien éloignés des seuils, et qu'une majorité des médicaments orphelins étudiés dans l'étude ont un ICER compris entre £20 000 et £60 000 même lorsque les incidences sont très faibles (figure 13). On en déduit ainsi qu'une demande trop proche des seuils évoqués précédemment pourra aussi se solder par un échec.

Malgré tout l'étude met en avant le fait que pour une même incidence les prix des médicaments orphelins pourraient être supérieurs à des médicaments traditionnels, on suppose que cela pourra être notamment en raison de l'éthique engagé et des efforts de développement.

Figure 13 : ICER de médicaments orphelins et non-orphelins en relation avec les seuils de coût efficacité [26]



#### 4.4.2 La flexibilité du pricing

Le prix d'un médicament est sujet à une certaine flexibilité qui plus est lorsque sa complexité augmente, dans l'analyse du market access de médicaments complexes, « *A roadmap to strategic pricing* » d'Ellen Licking et Susan Garfield, le cabinet d'audit et de conseil Ernst & Young fournit des éléments de réponse pour la flexibilité de la fixation du prix et admet que la flexibilité dépend de caractéristiques du produit et du marché concerné. La flexibilité du prix sera d'autant plus vraie pour les pays où le prix est plus libre comme pour les États-Unis ou l'Allemagne. On notera par exemple qu'une compétitivité augmentée sur un certain marché diminuera fortement la marge de manœuvre du *pricing* d'un médicament, à l'inverse une sévérité importante d'une maladie augmentera la flexibilité du prix, sous condition évidente des résultats d'efficacité de l'étude pivot de phase III.



*Tableau 6* : Évaluation de la flexibilité du prix des médicaments [41]

Marché
Intensité concurrentielle
Poids économique dans la société
Sévérité de la maladie
Archétype du payeur
Produit
Différentiation thérapeutique
Temps requis avant des effets significatifs
Spécificité du traitement pour des sous-populations
Expérience pour le patient
<b>Degré de flexibilité du prix</b>

## II. Le marché des médicaments orphelins

### 1 Le marché mondial

Le marché mondial des médicaments orphelins représentait 125 milliards de dollars en 2017 et devrait atteindre 262 milliards de dollars en 2024 avec un CAGR de +11.1%, c'est-à-dire qu'en moyenne chaque année le marché devrait augmenter de 11,1% jusqu'en 2024. [42] On explique cette augmentation importante par les efforts de recherche dans le domaine et les budgets qui pourront être alloués à des maladies encore non-soignées. Reste cependant le challenge de pouvoir intégrer ces budgets aux dépenses de santé, sans compromettre l'équilibre global.

Ces 125 milliards représentaient 16% des ventes totales de médicament sur prescription en 2017 et ce chiffre devrait croître à 20% en 2024 si l'environnement réglementaire et *market access* ne connaît pas de bouleversement majeur.

Le marché des médicaments orphelins est assez hétérogène en terme de chiffre d'affaire comme ça l'était déjà en 2011 avec un faible nombre de molécules représentant la majeure partie du marché. [43] En France, en 2014, la majorité des médicaments orphelins (64%) réalisaient d'ailleurs un chiffre d'affaire inférieur à 10 millions d'euros, tandis que le chiffre d'affaire moyen de ces médicaments était de 13,4 millions d'euros à la quatrième année de commercialisation et 21,6 millions d'euros à la douzième année. [36]

Néanmoins certains chercheurs se sont dit préoccupés par les possibilités très lucratives que représentent les médicaments orphelins pour les fabricants. La stratification des indications thérapeutiques et l'extension de l'indication à une indication non-rare ou à une autre indication rare entraînent une augmentation significative de la rentabilité du médicament. [44]

#### 1.1 Les 10 meilleurs lancements de médicaments en 2017

Dans le classement des 10 meilleurs lancements de médicament en 2017 établi par Fierce Pharma [45] la moitié sont des médicaments qui ont reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA ou l'EMA et qui l'ont toujours : le Niraparib, le Baricitinib, le Yescarta, le Spinraza, et l'Ingrezza.

Ces produits devraient rapidement devenir des blockbusters par l'efficacité qu'ils ont su démontrer dans les essais cliniques et leur démarcation concurrentielle dans la ou les indications

thérapeutiques ciblées. Tous désignés médicaments orphelins aux États-Unis, seulement trois le sont en Europe. Comme vu précédemment au paragraphe 2.3.1 c'est assez fréquent de retrouver un médicament désigné orphelin par l'EMA et pas par la FDA. Les raisons ici sont une incidence de la maladie trop élevée en Europe (Olumiant), et une absence de demande de désignation orpheline du laboratoire (Ingrezza).

*Tableau 7* : Médicaments orphelins présents dans le top 10 Fierce Pharma des meilleurs lancements de médicament en 2017 [45]

Agence	Produit	DCI	Laboratoire	Indication
EMA/FDA	Zejula	Niraparib	Tesaro Inc	Cancer du péritoine et des trompes de Fallope
FDA	Olumiant	Baricitinib	Eli-Lilly	Lupus érythémateux pédiatrique disséminé
FDA/EMA	Yescarta	Axibactagene ciloleucel	Gilead	Lymphome diffus à grandes cellules B
EMA/FDA	Spinraza	Nusinersen	Biogen Idec	Amyotrophie Spinale de type I, II, III
FDA	Ingrezza	Valbenazine	Neurocrine Bioscience	Syndrome de la Tourette

## 1.2 Évolution des parts de marchés des leaders 2017-2024

### 1.2.1 Avec les médicaments d'oncologie

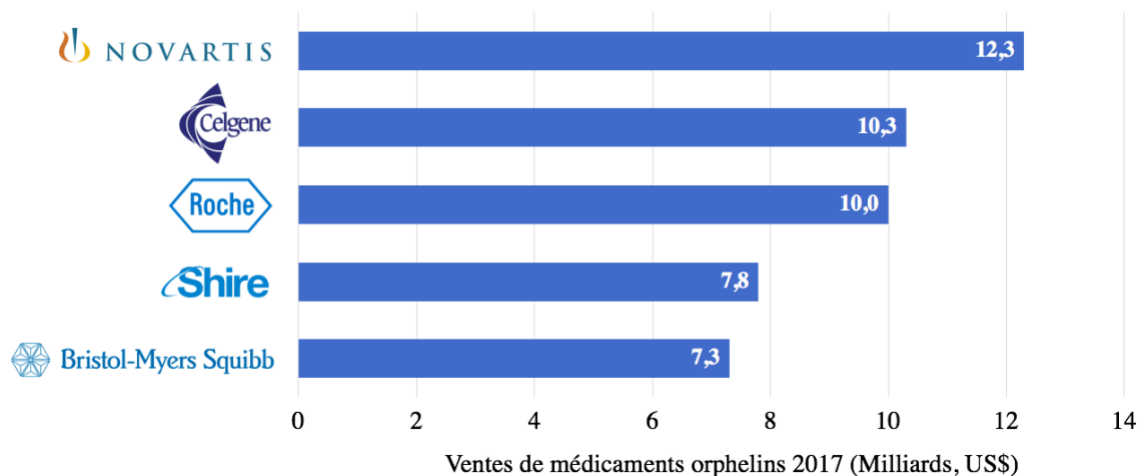
L'oncologie est le segment thérapeutique le plus présent dans les médicaments orphelins avec en 2017, 69 milliards de recette sur 125 milliards au total soit 55,2%.

Pour ce qui est de l'évolution des parts de marchés totales, les 20 plus grosses entreprises du secteur pèsent pour 71% de la totalité du marché. [42] Elles ne devraient représenter plus que 58.4% du marché en 2024. Cela laisse la place des acteurs minoritaires de saisir des opportunités de *licensing* ou de co-promotion.

Le top cinq 2018 est composé des deux leaders suisses Novartis (\$12,4 milliards), puis Roche (\$10,3 milliards), suivis par deux laboratoires américains et un irlandais : Celgene (\$10,0 milliards), Shire (7,8 milliards) et Bristol-Myers Squibb (\$7,3 milliards)

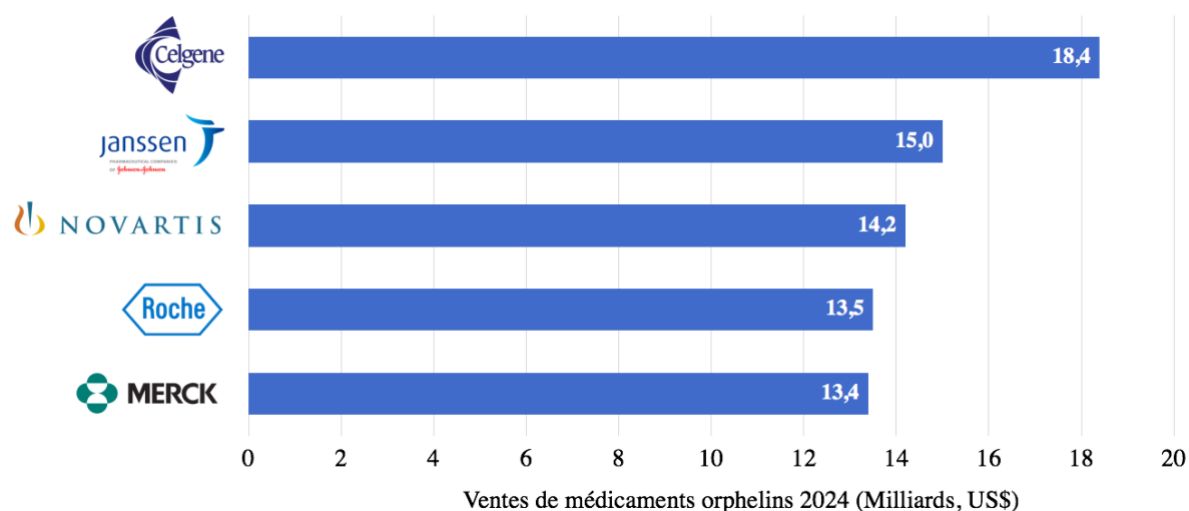
Ces performances s'expliquent notamment par les ventes de médicament d'innovation majeure ou avec des indications variées, dans les portefeuilles produits des laboratoires. Le Revlimid pour Celgene, Le MabThera pour Roche, et l'Opdivo ou le Yervoy pour Bristol Myers-Squibb.

*Figure 14* : Les 5 laboratoires réalisant les plus de ventes de médicament orphelins en 2017 [42]



L'évolution des ventes mondiales des poids lourds du secteur devrait évoluer tel qu'en figure 15, avec en 2024, un top 5 des laboratoires réalisant le plus de vente de médicaments orphelins composé par Celgene (\$18,4 milliards), Johnson & Johnson et sa filiale Janssen-Cilag (\$15,0 milliards), Novartis (\$14,2 milliards), Roche (\$13,5 milliards), Merck & Co aussi connu sous le nom de Merck Sharp & Dohme en dehors des États-Unis (13,4 milliards)

*Figure 15* : Prévisions Evaluate Pharma des 5 laboratoires qui réaliseront le plus de ventes de médicaments orphelins en 2024 [42]



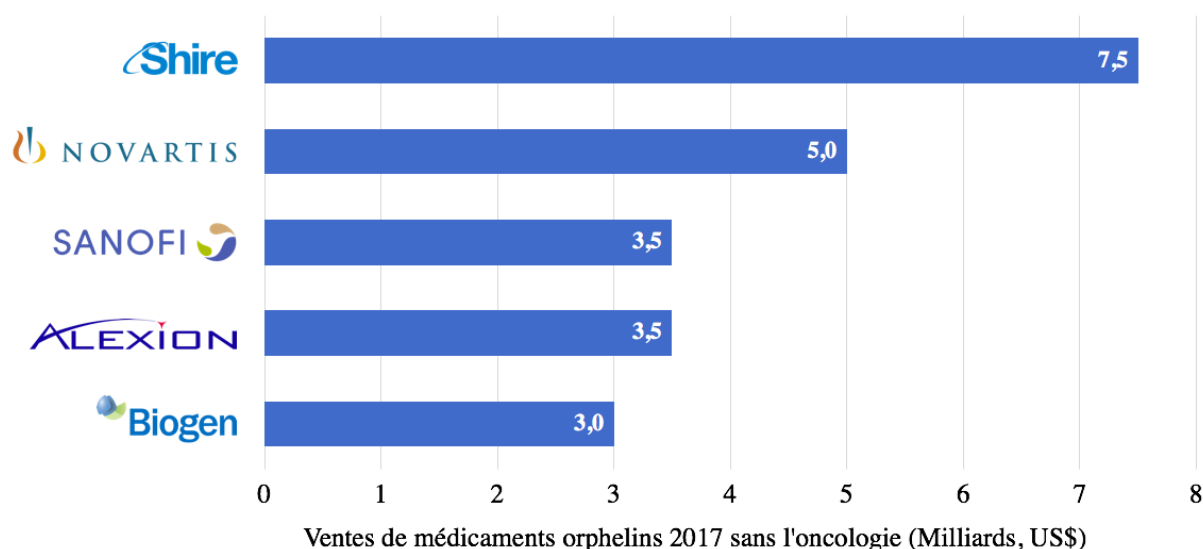
Le laboratoire Merck & Co fait son entrée dans le top 5 en raison des ventes du Keytruda qui devraient fortement augmenter jusqu'en 2024. Quant au laboratoire Janssen, l'Imbruvica et le Dazarlex devraient mener sa croissance dans les années à venir.

### 1.2.2 Sans les médicaments d'oncologie

La plupart des médicaments cités précédemment sont des médicaments anti-cancéreux, or il est important de distinguer les marchés, l'oncologie pèse beaucoup dans la balance et les stratégies de croissance externe peuvent être plus intéressantes à étudier dans des marchés moins compétitifs que celui des anti-cancéreux. En effet l'oncologie représente plus de 55% des ventes de médicaments orphelins, on peut aussi expliquer cela par les ventes hors indication orpheline pour des médicaments qui en ont plusieurs.

En excluant l'oncologie, en 2017, le top 5 des laboratoires de médicaments orphelins est représenté par Shire (\$7,5 milliards), Novartis (\$5,0 milliards), Sanofi (\$3,5 milliards), Alexion Pharmaceuticals (\$3,5 milliards), et Biogen (\$3,0 milliards)

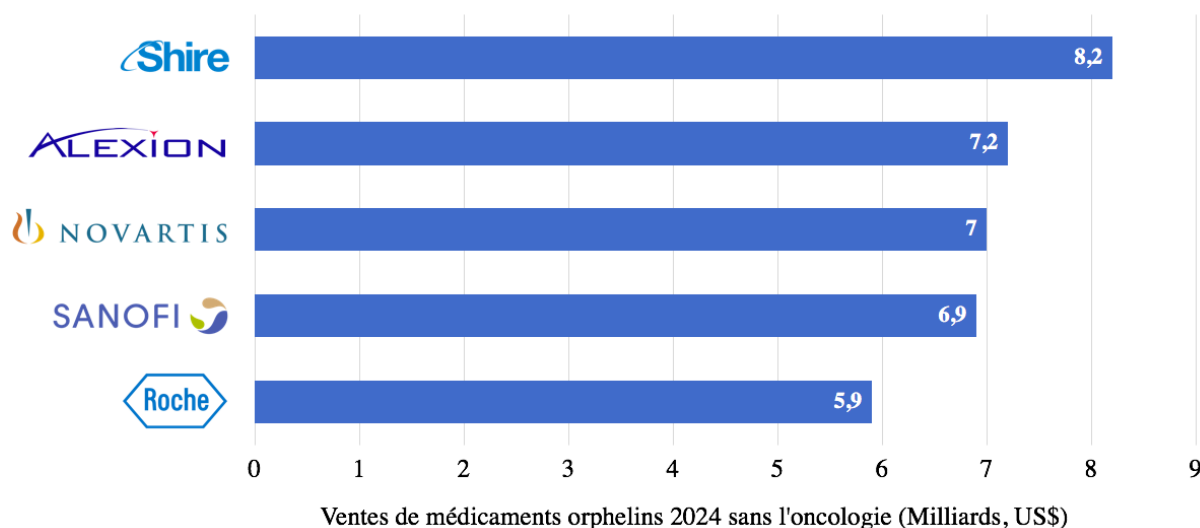
*Figure 16* : Les 5 laboratoires réalisant les plus de ventes de médicament orphelins en excluant l'oncologie en 2017 [42]



L'évolution des leaders des médicaments orphelins en excluant l'oncologie devrait être tel qu'en figure 17 selon Evaluate pharma, avec peu de changement. Mais avec Roche qui prend la place de Biogen grâce à une recherche en cours très importante, et à la commercialisation de l'Hemlibra (emicizumab) qui devrait prendre une grande part de marché de l'Hémophilie A.

Ceci avec une technologie révolutionnaire, devançant les efforts de prolongation de demi-vie des facteurs anti-hémophiliques entrepris par Bayer ou Biogen depuis quelques années.

*Figure 17* : Prévisions Evaluate Pharma des 5 laboratoires qui réaliseront les plus de ventes de médicaments orphelins en excluant l'oncologie en 2024 [42]



Alexion devrait de son côté profiter d'une multitude de projet en développement et de la confirmation de Soliris comme traitement essentielle dans les maladies métaboliques après une possible révision de son prix, sa stratégie offensive de croissance externe peut aussi certainement lui apporter de bons candidats.

## 2 Le marché européen

Environ 30 millions de personnes sont atteintes par une maladie rare en Europe, cela représente 1 personne sur 17 qui est affectée, ce pool de patient est un challenge pour les entreprises de santé et peut représenter un nouvel objectif de recherche et de revenus.

### 2.1 Marché en Valeur

Après une recherche extensive aucune donnée pertinente disponible sur la taille du marché européen en valeur n'a été trouvée. On peut estimer que l'Europe représente environ 25% du marché mondial soit environ 31 milliards de dollars. Néanmoins ces données peuvent être surestimées. Selon les données du CEPS, [46] en France, en 2017 le marché des médicaments

orphelins représentait 1 milliards d'euros soit 1,13 milliards de dollars avec 31% des ventes réalisées en officine. En comparaison à 2016 cela correspond à un recul de 6,7% du marché.

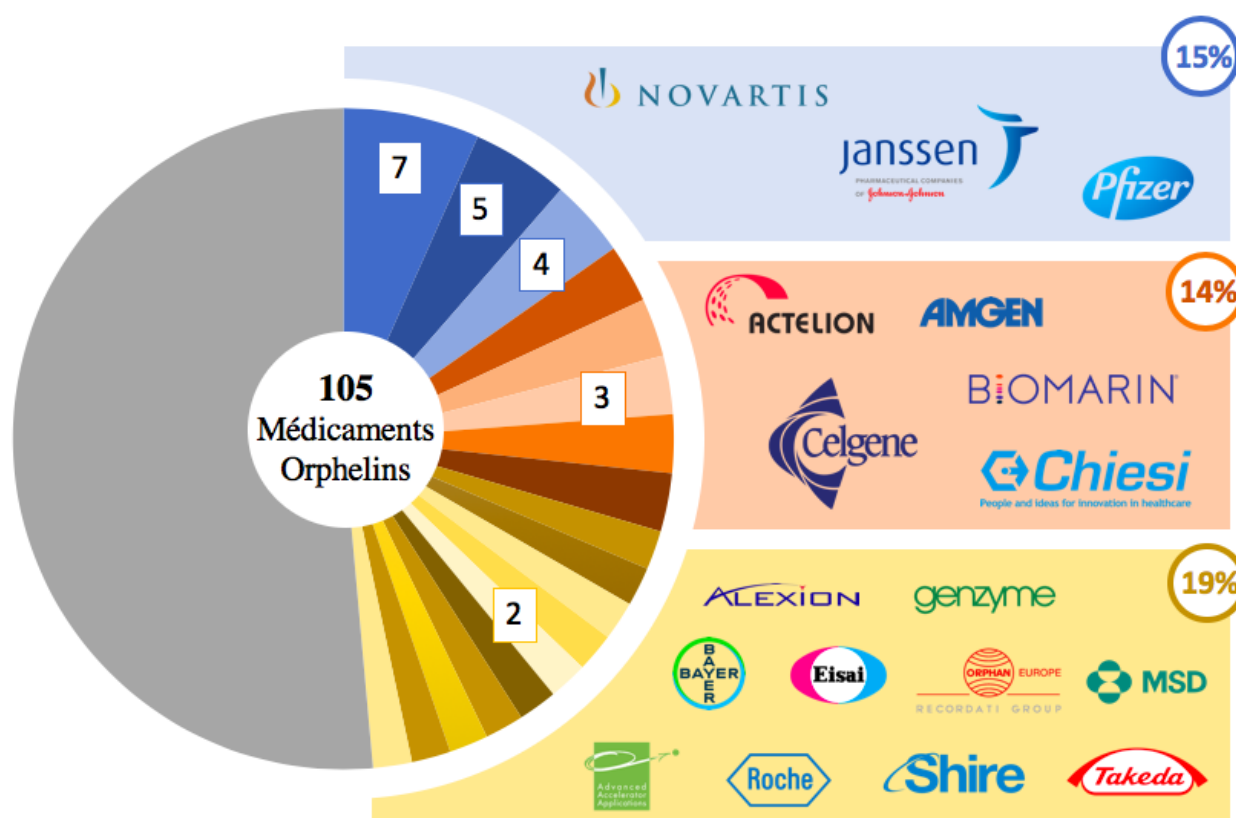
L'inclusion des médicaments orphelins sous ATU ou post ATU dans les considérations fait grimper le montant à 1,31 milliards d'euros avec donc 311 millions d'euros supplémentaires. Le financement de l'ATU/post ATU progresse ainsi de 50% par rapport à l'année précédente.

Il est peu probable de penser que la France représente seulement 1/30e du marché européen ainsi les prévisions d'Evaluate Pharma peuvent être potentiellement assez surestimées.

## 2.2 Nombre de produits et leaders du marché

Actuellement sur le marché Européen selon *orphanet* [47], au 31 Juillet 2018, on dénombre 105 médicaments avec au moins une indication traitant une maladie rare et avec encore la désignation de médicament orphelin.

*Figure 18* : Ratios de concentration des médicaments orphelins par laboratoire



Les 3 laboratoires avec le plus de ces médicaments sont :

- Novartis avec 7 médicaments

- Arzerra, Farydak, Ryadpt, Signifor, Tasigna, Tobi Podhaler, Votubia
- Janssen-Cilag avec 5 médicaments
  - Dacogen, Darzalex, Imbruvica, Sirturo, Sylvant
- Pfizer avec 4 médicaments
  - Besponsa, Mylotarg, Torisel, Vyndaquel

Les 89 médicaments restants sont partagés entre 68 laboratoires.

Une disparité aussi grande des titulaires de médicaments peut laisser la place à beaucoup de choix dans les partenaires potentiels, tous ne seront pas des leaders comme ceux vu ci-dessus avec une présence mondiale. Il est important de déterminer vers quel type de partenariat l'on souhaite s'orienter mais surtout dans quelle aire thérapeutique, pour cela il peut être intéressant d'observer la répartition des médicaments orphelins selon leur aire thérapeutique.

### 2.3 Répartition par aire thérapeutique

La classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique permet de diviser les médicaments en plusieurs groupes selon leurs caractéristiques. Le premier niveau de classification segmente l'ensemble des médicaments en 14 groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent (Tableau 8). Des classifications secondaires diviseront ces groupes selon leur propriétés cliniques, pharmacologique et thérapeutiques. Il existe en tout 5 niveaux de segmentation mais nous ne nous intéresserons qu'au premier niveau.

*Tableau 8* : Les différents groupes de la première segmentation ATC

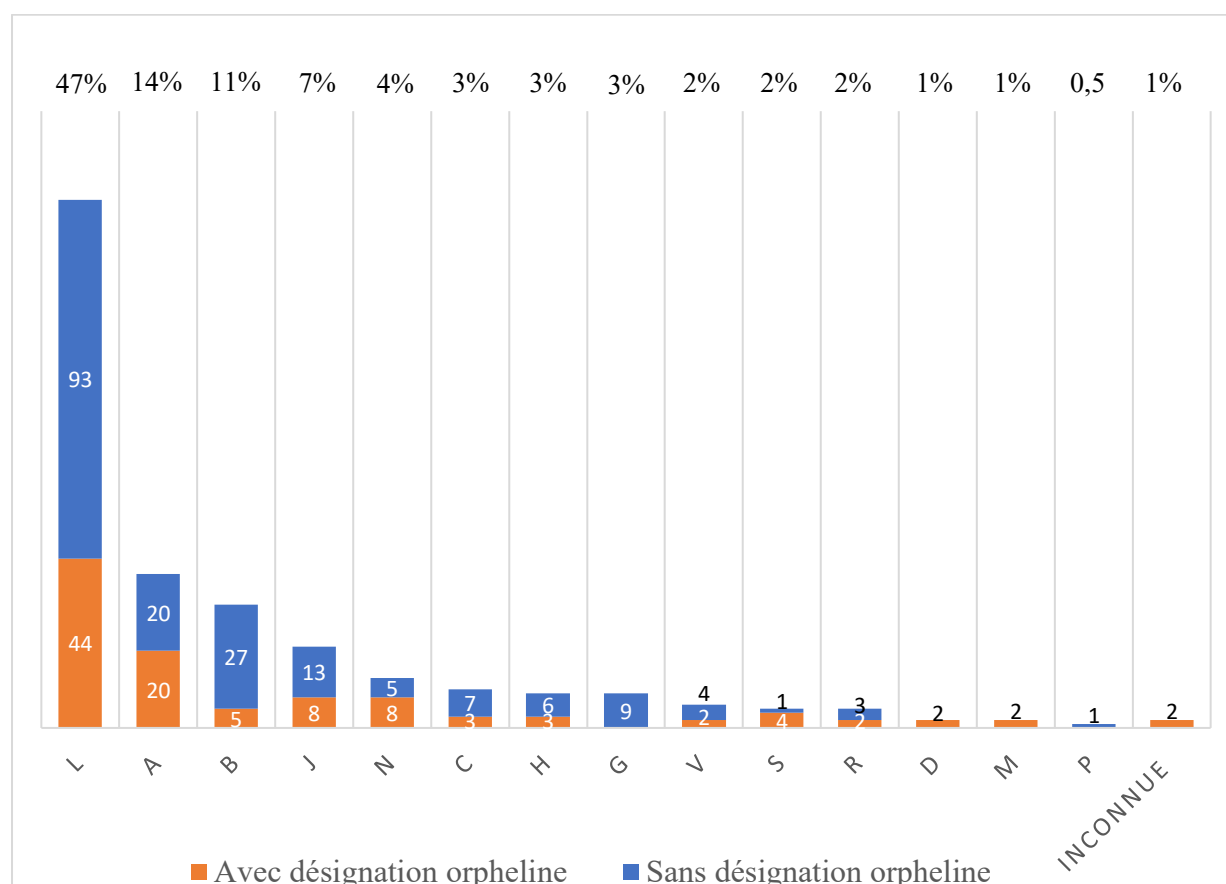
<i>A : Voies digestives et métabolisme</i>	<i>L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs</i>
<i>B : Sang et organes hématopoïétiques</i>	<i>M : Muscle et squelette</i>
<i>C : Système cardiovasculaire</i>	<i>N : Système nerveux</i>
<i>D : Médicaments dermatologiques</i>	<i>P : Antiparasitaires, insecticides</i>
<i>G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles</i>	<i>R : Système respiratoire</i>
<i>H : Hormones systémiques</i>	<i>S : Organes sensoriels</i>
<i>J : Anti-infectieux généraux à usage systémique</i>	<i>V : Divers</i>

En divisant, selon le premier niveau ATC, les médicaments orphelins ainsi que les médicaments contre les maladies rares sans statut orphelin, on obtient le graphique en figure 19. Cette analyse



permet de constater où ont été fait les efforts précédemment dans le traitement des maladies, mais aussi où est ce qu'il y a le plus de maladies à traiter et quels acteurs industriels experts dans tel ou tel domaine thérapeutique, pourront satisfaire ces besoins.

*Figure 19* : Répartition des médicaments disponibles en Europe traitant les maladies rares selon leur classification ATC



Premièrement il est intéressant de noter que la plupart des médicaments traitant les maladies rares n'ont pas de désignation orpheline, soit en raison d'un retrait, mais aussi souvent parce qu'il n'ont jamais bénéficié de cette désignation, ces traitements ne sont pas forcément optimaux et une concurrence pourra être engagée en cherchant à améliorer l'offre de soin.

On constate une grande majorité des traitements de maladies rares dans les anti-neoplasiques et immunomodulateurs, combinés avec les médicaments des voies digestives et du métabolisme et ceux du sang et des organes hématopoïétiques, les trois classes représentent près des trois-quart (72%) des traitements de maladies rares.

Il sera très intéressant pour les statèges d'étudier les aires thérapeutiques d'intérêt pour eux. Ceci afin d'établir des transactions à plus-value. Lorsque le responsable du business

developpement cherchera un produit à acquérir il se concentrera sur un domaine thérapeutique concordant avec les produits dont il dispose déjà dans son portefeuille. Si possible en essayant d'innover sur un positionnement original. Il devra considérer la place du médicament dans la stratégie thérapeutique médical, première ligne, 2<sup>nd</sup> ligne si resistance, ou spécifique à une sous population. Il peut aussi proposer une offre de soin diversifiée mais avec toutes les conséquences que ça peut avoir dans le renforcement de l'effectif, de la force de vente, ou les formations à prévoir. Il est quand même préférable pour ce type de pathologie de très bien connaitre l'aire thérapeutique concernée.

### **3 Retour sur les prévisions d'analystes**

#### **3.1 Corrélation entre les prévisions antérieures et les ventes en 2017**

Depuis 2013, chaque année Evaluate Pharma publie son *Orphan drug report*, l'une des seules références fiables publiques du marché des médicaments orphelins. Pour son premier rapport public, les analystes d'Evaluate Pharma prévoyaient quels seraient les médicaments orphelins générant le plus de revenus en 2018 (tableau 9) [48]. En estimant que les données de marché ne vont pas changer drastiquement en 2018 par rapport à 2017 il est bon d'observer les blockbusters qui n'avaient pas été remarqués en 2013.

Pour estimer les médicaments les plus vendus dans le monde en 2017, nous avons repris l'*orphan drug report 2018* d'Evaluate Pharma et le classement réalisé par IgEAhub un site web pharmaceutique spécialisé [49]. L'année à côté du médicament correspond son année de lancement. Cette référence peut servir à évaluer la difficulté pour anticiper le futur. On constate ainsi, par exemple, la sous-estimation des ventes de Xyrem et Pomalyste, respectivement dans le marché de la Narcolepsie, et dans le Myélome multiple.

*Tableau 9* : Corrélation des médicaments orphelins entre les prévisions d'analystes Evaluate Pharma en 2013 et les ventes réalisées en 2017.

Prévision du Top 30 des ventes de MO en 2018 dans le monde Evaluate Pharma (2013)		Top 10 des ventes 2017 de MO aux États-Unis [42]	TOP 10 des ventes de MO 2017 dans le monde
Rituxan -1997	Kogenate – 2014	1. Revlimide - 2005	1. Rituxan - 1997
Revlimide - 2005	NovoSeven – 2000	2. Rituxan - 1997	2. Revlimide - 2005
Soliris – 2011	Nexavar – 2013	3. Copaxone - 1999	3. <b>Opdivo - 2017</b>
Afinitor -2012	Copaxone - 1999	4. <b>Opdivo - 2017</b>	4. Soliris - 2011
Tasigna – 2017	Ibrutinib – 2013	5. <b>Keytruda - 2015</b>	5. Tasigna - 2017
Velcade - 2014	Advate –	6. Ibrutinib - 2013	6. Imbruvica - 2013
Avonex – 1996	Cerezyme	7. Avonex - 1996	7. <b>Keytruda - 2015</b>
Alimta - 2004	Myozyme	8. <b>Sensipar - 2004</b>	8. Pomalyst - 2013
Yervoy – 2011	Gleevec	9. Soliris - 2011	9. Yervoy - 2011
Sprycel – 2006	Sandostatin LAR	10. Xyrem - 2002	10. <b>Orkambi - 2015</b>
Rebif - 1998	Exjade		
Kalydeco - 2011	Opsumit		
Jakavi - 2014	Xalkori		
Sutent – 2006	Xyrem		
Kyprolis - 2012	Pomalyst		

Les Analyses sont très précises

Deux autres médicaments, Orkambi et Sensipar indiqués respectivement dans le traitement de la mucoviscidose et de l'hyperparathyroïdie primitive familiale n'avaient pas été prévu par les analystes. Étonnamment car les deux sont des révolutions dans le traitement de leurs indications.

On constate aussi les limites des analystes sur la prévision des plus grosses ventes comme pour Opdivo et Keytruda qui avec leur technologie disruptive de CAR-T ont pénétré significativement le marché des maladies orphelines oncologiques. Opdivo et Keytruda sont maintenant en compétition pour de multiples indications tel que dans les cancers du poumon.

*Anecdote sur la compétition Opdivo/Keytruda* : Opdivo fut le premier anti-PD1 arrivé sur le marché commercialisé par Bristol-Myers Squibb. Lorsque le Keytruda de Merck est commercialisé en Europe, aux États-Unis, au Japon et en Australie, BMS souligne une

infraction à son brevet d'Opdivo et un litige sur la commercialisation de Keytruda. Après multiples, réunions, débats, et procès, Merck a fini par accepter de payer 625 millions d'euros versé sous l'égide d'un accord de licence et reversera à BMS et à Ono Pharmaceutical 6,5% de royalties entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2017 et le 31 Décembre 2023, puis 2,5% de royalties entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2024 et le 31 Décembre 2026. Ceci pour continuer à pouvoir commercialiser Keytruda.

### 3.2 Analyse des prévisions 2024

Pour ce qui est de l'avenir, en se basant sur les prévisions d'Evaluate pharma on pourra regarder l'évolution de plusieurs produits très prometteurs. Sur les 10 premiers produits évalués par les analystes, 7 sont liés à l'oncologie, 1 à l'hémophilie, 1 aux maladies métaboliques et 1 à la neurologie.

*Tableau 10* : Prévisions Evaluate Pharma des médicaments orphelins les plus vendus en 2024 [42]

Produits (1-10)	Entreprise (1-10)	Produits (11-20)	Entreprises (11-20)
1 - Keytruda	Merck & Co	11 – Adcetris	Seattle Genetics / Takeda
2 - Revlimid	Celgene	12 - Lenvima	Eisai Pharma
3 - Opdivo	Bristol-Myers Squibb	13 - Pomalyst	Celgene
4 - Imbruvica	Abbvie / J&J	14 - Lynparza	AstraZeneca
5 - Dazarlex	J&J	15 - Rituxan	Roche
6 - Soliris	Alexion Pharma.	16 - Spinraza	Biogen
7 - Hemlibra	Roche / Chugai	17 - Gazyva	Roche / Nippon Shinyaku
8 - Jakafi	Incyte / Novartis	18 - Zejula	TESARO
9 - Venclexta	Abbvie / Roche	19 -Uptravi	J&J / Nippon Shinyaku
10 - Epidiolex	GW Pharmaceuticals	20 - Ocaliva	Intercept Pharma / Sumitomo Dainippon

On constate que quasiment tous les médicaments prévus dans les meilleurs ventes 2024 appartiennent à des laboratoires puissants avec une force de frappe suffisante pour assumer pleinement la commercialisation.

Néanmoins certains titulaires se différencient par une taille moins importante que Roche ou Celgene ainsi qu'une présence plus faible en Europe.

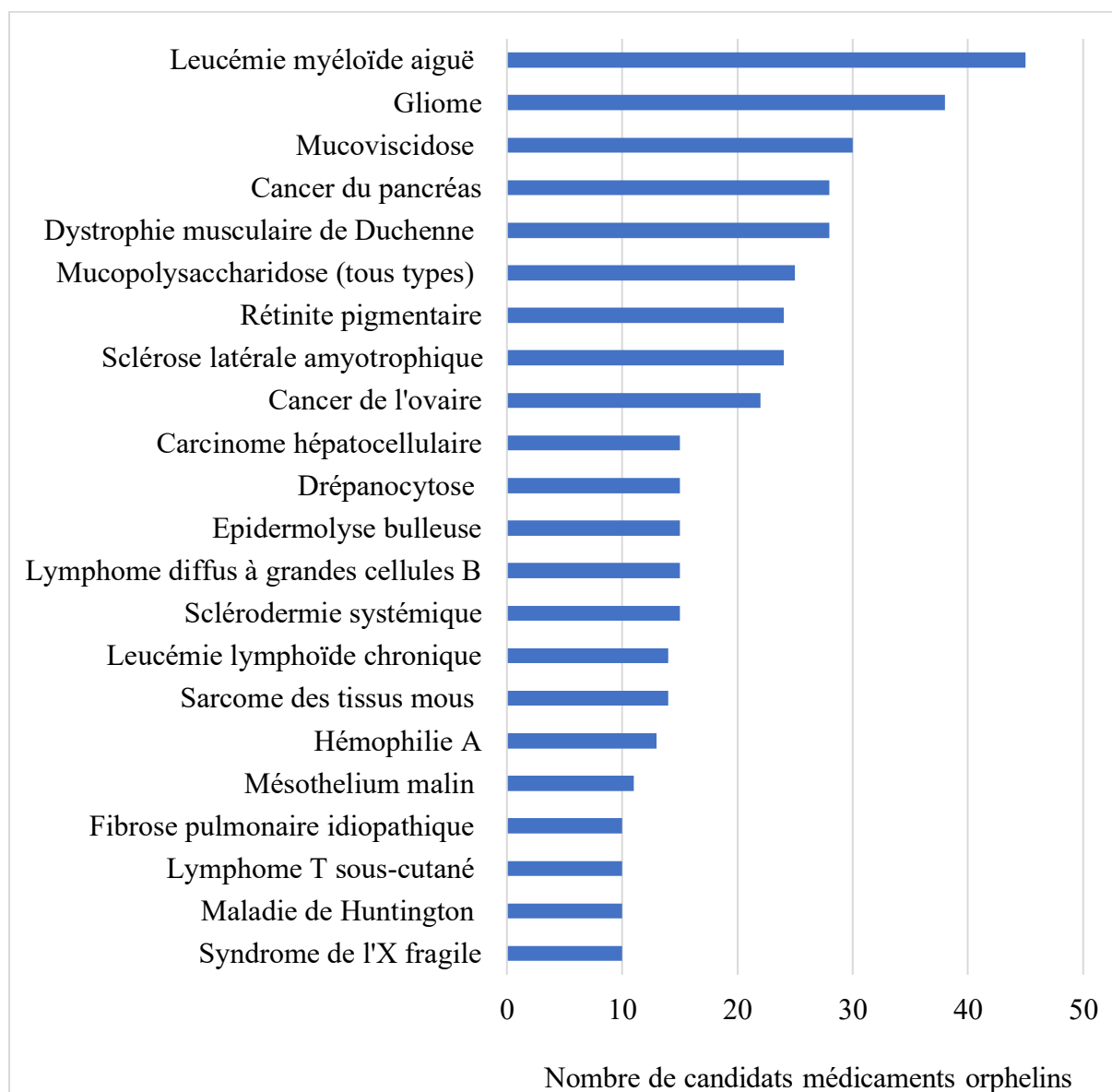
Les médicaments de ces laboratoires peuvent représenter des opportunités pour des partenariats commerciaux comme une co-promotion ou plus simplement un accord de distribution. On pourra s'intéresser aux aires thérapeutiques des laboratoires concernés pour effectuer des synergies de coûts avec la cible : GW Pharmaceuticals, TESARO, Intercept pharma..

#### **4 État de la R&D**

Pour pouvoir établir un profil de la recherche et du développement de nouvelles solutions thérapeutiques dans le marché des médicaments orphelins nous avons utilisé le registre publique de la commission européenne [50] avec comme dernière consultation la date du 2 Novembre 2018.

On a ensuite éliminé les candidats ayant obtenu leur désignation orpheline avant 2008 pour limiter l'impact des projets qui n'aboutiront pas sur notre analyse. On dénombre ainsi 1024 candidats médicament pour 1242 indications orphelines différentes.

*Figure 20* : Liste des indications avec le plus de candidats médicaments ayant la désignation orpheline depuis 2008



En observant le graphique on constate que dans la recherche de médicaments orphelins, le lymphome non-hodgkinien, la leucémie myeloïde aiguë et la mucoviscidose dominent. Ces maladies rares sont à première vue des maladies avec des prévalences relativement élevées dans ce marché, voyons quelles sont les incidences des cinq premières maladies.

*Tableau 11* : Incidences françaises ou européennes des cinq indications ayant le plus de candidats médicaments orphelins depuis 2008

Maladie	Leucémie aiguë myéloïde	Mucoviscidose	Gliome	Cancer du pancréas	Dystrophie musculaire de Duchenne
Nombre de médicaments ayant reçu l'OD depuis 2008	45	38	30	28	28
Incidence 2017 <sup>4</sup>	1/21000	1/9000	1/15000	1/14000	1/6600

Les incidences de ces maladies sont relativement élevées, les incitations de l'EMA à développer des médicaments contre des maladies très rares n'empêchent pas les industriels de se diriger vers les maladies rares les plus fréquentes et éviter une fixation de prix trop complexe ainsi qu'un développement clinique difficile à cause d'un faible nombre de patients. Et préférera le risque de la concurrence. Bien que celle-ci soit souvent guidée par le rythme des avancées technologiques.

Au-delà des incidences on constate également que les maladies orphelines avec le plus de recherche sont des pathologies oncologiques. Ce n'est pas un phénomène propre à ce marché, la recherche en oncologie ne s'est jamais aussi bien portée et prend une place de plus en plus importante dans les développements cliniques actuels et ce pour tout type d'incidence. D'ailleurs Kathleen L. Miller a mis en avant dans une étude sur la valorisation de la désignation orpheline que les investisseurs valorisent d'autant plus la désignation orpheline lorsqu'elle concerne un médicament oncologique. [51]

Selon un article de zonebourse.com [52] : « une étude récente de Nature Review Drug Discovery estime d'ailleurs que 40% des 3558 molécules uniques actuellement testées en clinique dans l'industrie pharmaceutique ont trait à l'oncologie »

Cette constatation est en ligne avec des recherches antérieures effectuées aux États-Unis selon lesquelles, depuis l'*Orphan Drug Act* l'oncologie représente 33 % de l'ensemble des désignations orphelines délivrées par la FDA et ce avant 2010 [53], mais l'avancée des connaissances scientifiques et technologiques et la forte conscience sociétale de la gravité du cancer n'a fait qu'augmenter ce chiffre.

---

<sup>4</sup> Source des incidences : Leucémie aiguë myéloïde ([arcagy.org](http://arcagy.org)), Mucoviscidose ([Orpha.net](http://Orpha.net)), Gliome ([arcagy.org](http://arcagy.org)), Cancer du pancréas (<https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v22.i44.9694>), DMD ([Orpha.net](http://Orpha.net))

L'article précise qu'un tel nombre de médicaments provoquent un embouteillage à la sortie lorsqu'un certain nombre auront obtenu leur approbation. Ce n'est pas très bon pour avoir une plus grande emprise sur la flexibilité du prix comme vu dans la partie I, mais aussi dans le *patient access* ou tout simplement dans la diversification des pathologies traitées

On préférera alors s'orienter vers des pathologies et des domaines thérapeutiques moins étudiés pour favoriser un accès au marché serein et une adoption significative.



## **PARTIE 2 : CROISSANCE EXTERNE**

---

### **III. La stratégie de croissance externe dans les médicaments orphelins**

#### **1 Introduction à la croissance externe**

La croissance externe fait partie du business développement au sens structurel, qui cherche donc à changer la structure d'une entreprise ou de son portefeuille de produits. C'est différent du business développement au sens commercial qui renvoi à l'augmentation des ventes d'un produit par de nouveaux clients, contrats ou une augmentation de la rentabilité (hausse de prix, baisse des charges). La croissance externe tient donc à la recherche de cibles concrètes et caractérise la volonté d'une société, quel que soit sa taille, de croître grâce à des opportunités chez les autres acteurs.

Les opérations de business développement des industries de santé ont connu une augmentation phénoménale au cours des 20 dernières années à travers une transition vers un nouveau modèle économique de R&D des big-pharma. Dans les années 70 à 90 la priorité était donnée à la recherche interne. La découverte de molécule chimique suit un screening de potentiels médicaments et la sélection du meilleur candidat médicament promettait des espoirs de traitements innovants. L'empirisme ambiant permet des indications thérapeutiques inespérées. Les industries pharmaceutiques sont alors peu nombreuses, le faible nombre relatif de médicaments sur le marché permet aux acteurs industriels de générer des revenus rapidement et dans plusieurs aires thérapeutiques.

Les commercialisations de médicaments sont nombreuses, et un nombre croissant de maladie est traitée. Les innovations incrémentales sont possibles et à partir d'un classe thérapeutique on peut optimiser un traitement ou diminuer ses effets indésirables. Néanmoins screening après screening, les projets innovants deviennent moins nombreux. On constate un ralentissement de la recherche, clinique et fondamentale. En effet la prise en charge des patients s'améliore, l'arrivée des génériques, ou encore le manque d'agilité des industries pharmaceutiques qui ont pris de l'ampleur annoncent une nouvelle ère lancée dans le milieu des années 90. Ces nouvelles méthodes consistent à racheter en totalité ou en partie les droits d'une entreprise plus petite,

plus agile dans leurs recherches et avec un cœur de métier réduit que l'on peut appeler « biotech ».

Le marché des maladies rares est l'un des quelques secteurs de santé où il est plus facile d'exister même si on est petit, à condition d'avoir des projets innovants et prometteurs. Certaines petites entreprises de biotechnologie prospères peuvent décider de faire cavalier seul.

Pour aller plus loin dans l'aventure, celles qui ont eu la chance d'obtenir une approbation peuvent avoir du mal à constituer une force de vente et des moyens de fabrication à l'échelle mondiale, ce qui les oblige à se tourner vers les grandes entreprises pharmaceutiques. Pour mettre leurs médicaments sur le marché, elles pourront conclure des accords financiers précoces dans leur développement, puis former des partenariats de vente et de distribution en échange d'une part des profits. Elles peuvent également céder les droits sur leur médicament dans une région du monde, ou même se faire racheter en totalité.

## **2.1 Définir ses besoins**

Avant de commencer à chercher la bonne opportunité il est nécessaire de penser à nos objectifs et nos besoins, certaines actions seront plus adaptées que d'autres. On peut chercher l'internationalisation pour notre produit et trouver un partenaire avec qui faire un accord de distribution ou un accord de licence. Ou à l'inverse, de l'autre côté de la barrière, chercher une augmentation de nos rendements en incluant dans notre portefeuille un médicament qui fait sens avec notre stratégie.

Lorsque notre besoin est une croissance internationale, mais pas un positionnement en propre ou pourra considérer racheter une structure qui nous ressemble, et par la même occasion cibler une entité avec des produits en développements ou ayant des compétences techniques dont on ne dispose pas qui sont bénéfiques à notre chaîne de valeur, par un exemple un site de fabrication d'anticorps monoclonaux.

Différentes stratégies impliquent différentes implications de la part de l'acquéreur, il est important de positionner les ressources que l'on souhaite engager, la responsabilité que l'on prend avec le cédant et les besoins et risques financiers associés au(x) projet(s).

*Tableau 12* : Comparaison des modalités d'internationalisation selon le mode de croissance [54]

	Exportation	Licence/Franchise	Coentreprise	Filiales à 100%
Ressources engagées (financières, managériales)	Faibles	Faibles	Moyennes	Élevées
Contrôle : technologie et qualité	Élevé	Faible	Faible/Moyen	Élevé
Contrôle : marketing et ventes	Faible	Faible	Moyen	Élevé
Risques (financier politique etc.)	Faible	Faible	Moyen	Élevé
Vitesse d'entrée	Élevée	Élevée	Moyenne	Faible/Moyenne

Le tableau 12 nous renseigne sur la corrélation entre nos objectifs et les différents modes d'internationalisation, qui se rapprochent des méthodes de croissance externe. En dehors du marché des médicaments orphelins, l'internationalisation est souvent la première raison poussant une entreprise à la croissance externe. Ainsi on constate que l'acquisition qui peut s'avérer très intéressante dans notre stratégie nécessitera une grande quantité de ressources et une vitesse d'entrée sur le marché faible. Tandis qu'une opération de licence permettra à une entreprise de générer des revenus rapidement sans engager de ressources managériales conséquentes. Dans le milieu des médicaments orphelins, les ressources financières engagées dans des accords de licence peuvent être cependant très conséquentes.

Les besoins ne sont pas à négliger, ce type de processus est engagement stratégique à long terme, il donne une direction à l'entreprise et nécessite généralement un endettement conséquent. De plus les tensions sont très importantes lors de potentielles acquisitions totales, les cultures peuvent être différentes, et le management après une acquisition pourra être très difficile à gérer : réduction de postes, problèmes de hiérarchie.

De manière générale la croissance externe lorsqu'elle cible des produits fait partie de la consolidation des entreprises de santé, elle augmentera notre pouvoir de négociation vis-à-vis des clients directs, c'est-à-dire : les médecins, pharmaciens, groupements à l'achat et officines. La croissance externe permet d'enrichir notre offre.

## **2.2 Trouver le bon candidat**

Tout dépend de la taille de l'opportunité que l'on souhaite, une acquisition d'entreprise se fera lorsque les besoins ont été clairement défini et que l'entreprise idéale a été trouvée. Il est important pour une acquisition de ne pas improviser et de garder le schéma de croissance en ligne avec ce qui a été convenu initialement. Dans le cas d'une acquisition la compatibilité doit être stratégique et organisationnelle pour éviter une destruction de valeur des deux entités. [54]

Dans le cas d'opération de *licensing* c'est plus souvent des occasions à un moment donné, il faut avoir la stratégie globale de notre entreprise en tête pour pouvoir se positionner sur un produit.

Pour trouver des cibles de croissance externe il nécessaire de chercher, chiner, aller dans les forums, congrès, dans les conférences, aux réunions de la SFAF, on peut également utiliser des bases de données, se mettre en alerte sur les magazine spécialisés « *Biotech Finance* », suivre l'évolution des études cliniques, et chercher sur internet.

Pour le marché des médicaments orphelins en Europe des outils sont disponibles en ligne, le registre de la Commission Européenne [50] comprend tous les médicaments qui ont été désignés orphelins et assigne même l'indication permettant de cibler nos concurrents facilement si on opère déjà dans le marché ou de trouver les médicaments que l'on souhaitera évaluer cliniquement si l'on souhaite faire une opération dans une certaine indication.

Pour ce qui est des médicaments commercialisés, la liste des médicaments orphelins réalisés par orpha.net [47] renseignera sur tous ce qu'il y a déjà sur le marché par aire thérapeutique et par laboratoire. Si l'on souhaite bénéficier du marché français une combinaison avec les données de ventes du GERS pourra nous renseigner sur les ventes réalisées par le médicament à l'officine et à l'hôpital. Pour ce qui est des marchés étrangers ce sera généralement des données IQVIA qui nous aideront.

## **2.3 Modes de financement**

Pour pouvoir financer une croissance externe quatre options sont utilisées par les entreprises [55] :

- L'autofinancement, ou l'utilisation des fond propres de l'acquéreur, c'est la solution idéale, on évite ainsi le coût de la dette, et on fait rentrer personne au capital de la société

évitant ainsi les possibles effet de dilution. Dans les croissances externes, une partie est souvent autofinancé mais cela ne suffit pas à couvrir l'entièreté de la transaction

- La dette bancaire, qui correspond à un prêt, il faudra étudier notre capacité d'emprunt notamment par le ratio calculant notre capacité de remboursement et qui se veut généralement inférieur à 4. Capacité de remboursement = endettement net / capacité d'autofinancement. Le coût de la dette peut parfois être lourd à porter notamment pour les entreprises cotées. Lorsque l'entreprise acquérant souhaite générer une dette à moindre coût, des montages financiers sont utilisés, le montage LBO signifiant *leveraged buy-out*, est très utilisé. La dette engendrée par l'acquisition est remboursée par les revenus futurs générés par l'entreprise acquise.
- L'apport au capital, c'est le financement en equity, qui peut se faire par une entrée d'investisseurs qui deviennent actionnaire de la société, où en demandant une participation supplémentaire des actionnaires existants, dans ce cas on dilue le capital.
- L'échange d'actions, ou titres boursiers, mode de financement délicat car il fait intervenir une valeur spéculative et non fixée de l'action. C'est assez fréquemment observé dans les opérations de *licensing* de médicaments orphelins impliquant des petites entreprises, la confiance donnée aux produits s'échange contre les actions de celui à qui l'on cède. Néanmoins l'acquéreur pourra utiliser cette méthode s'il estime que sa *market capitalization*, soit sa valorisation boursière est trop haute, ainsi s'il pense que l'entreprise est survalorisée.

Par ailleurs il est intéressant de noter l'impact du traitement comptable dans les transactions. En effet si l'on souhaite effectuer une croissance interne, le coût de cette croissance sera répertorié dans le compte de résultat en tant que charge, la performance finale de l'entreprise sera impactée et cela peut troubler les relations-investisseurs lorsque ces derniers n'ont pas toute la mesure du plan stratégique.

Avec une opération de croissance externe financée le plus souvent par de la dette, on étale les investissements sur un certain nombre d'année et ils ne sont pas reportés au compte de résultat

[55] seul l'intérêt de la dette est inscrit, favorisant le résultat à court-terme. Par ailleurs l'EBITDA, outil fréquemment utilisé par les investisseurs financiers ne sera pas du tout impacté, uniquement le résultat net.

## **2 Facteurs de valeur de l'opération appliqués aux médicaments orphelins**

Au sein de ces biotechs se développent des médicaments innovants créant de la valeur dans des marchés encore souvent inexplorés d'autant plus dans le marché des médicaments orphelins, pour qualifier la valeur non-financière créée par ces innovateurs Arnold et al. [56] ont développé un modèle classant les facteurs de valeur caractérisant un projet pharmaceutique grâce aux avis de 16 leaders du domaine des biotechnologies, voyant comment ces facteurs s'appliquent au marché des médicaments orphelins.

### **2.4 Phase clinique du médicament**

Étant donné les différences notables dans le développement clinique, constatées dans le contexte, vis à vis médicaments traditionnels, la phase clinique est très importante et sera analysée dans le financement de la transaction et dans sa segmentation.

La phase I du médicament est très souvent atteinte en raison soit d'une administration immédiate au patient par impossibilité d'administrer le candidat médicamenteux à des volontaires sains, soit d'un potentiel trop important dans l'urgence d'un besoin médical. Les chances de succès augmentent. En revanche cette probabilité de succès diminue pour les phases II et III en raison de la complexité de démontrer un effet thérapeutique convaincant notamment en oncologie où les probabilités de succès sont très faibles.

Dans le cas d'acquisition l'asymétrie de maturité peut intervenir, elle est constatée lorsque c'est un projet spécifique de médicament qui dirige l'intérêt de l'achat et que les autres produits sont en développement clinique plus précoce, caractérisés par des marges de valeur plus faibles. Des solutions de segmentation interne des projets entre eux peuvent être envisagées.

Enfin la phase clinique des médicaments orphelins dans sa globalité (protocole, timing, résultats) bien que primordiale d'un point de vue scientifique n'est pas assez prise en compte par les investisseurs qui sont trop proche des tenants financiers et pas assez du médical.

## **2.5 Aire thérapeutique**

L'aire thérapeutique concernée est primordiale pour les médicaments orphelins. En plus des potentielles synergies que le médicament ciblé pourrait réaliser avec notre portefeuille existant, l'aire thérapeutique conditionnera aussi nos compétiteurs et la taille du marché correspondant.

Néanmoins dans la plupart des indications orphelines la taille du marché est inconnue ou fortement imprécise et les compétiteurs absents, le challenge présent sera dans les mains de nos responsables de *market access* qui devront établir une stratégie de prix raisonnable tout en cherchant l'obtention d'un remboursement et d'ainsi d'obtenir une rentabilité opérationnelle sur ce médicament.

En sachant qu'une introduction dans un nouveau marché peut être très fastidieuse, on s'intéressera à la place que l'on peut acquérir dans l'air thérapeutique (première ligne, deuxième ligne de traitement) et le sens que cela peut avoir des se diriger vers ce marché. Si on prend par exemple, une entreprise spécialisée dans les médicaments OTC qui souhaite s'établir dans les médicaments orphelins neurologique avec comme facteur de crédibilité dans son portefeuille produit un antiépileptique de seconde ligne, elle aura bien du mal à justifier un accord de licence avec les biotechs, et il sera indispensable de racheter l'entreprise cible en totalité, nous amenant au choix du type de partenariat.

## **2.6 Type de partenariat**

On verra plus bas que différents types de partenariat sont disponibles pour notre stratégie de croissance externe. On déterminera celui qui convient le plus grâce à l'évaluation de nos ressources financières et structurelles. Dans les médicaments orphelins le type de partenariat préféré semble être l'accord de licence, essentiellement par sa flexibilité et le partage du risque qu'il apporte, en revanche l'acquisition sera plus rare en raison des sommes très importantes engagés et un risque d'autant plus important.

Par ailleurs la joint-venture n'est pas un mode très apprécié dans le marché des médicaments orphelins en raison de la lourdeur administrative des procédures et de son manque de flexibilité. L'équité des entreprises participantes et de leur engagement est compliquée à trouver. De plus les entreprises cibles sont souvent des start-up/biotech avec peu d'actionnaires, et l'actionnariat est régulièrement réticent à ce type d'accord à cause de la charge de travail supplémentaire pour harmoniser la nouvelle structure et la dilution substantielle du capital de l'entreprise.

## **2.7 Périmètre du partenariat**

Pour le périmètre rien de particulier, la priorité donnée pour les accords de licence concernant des médicaments orphelins déjà commercialisés est l'internationalisation, et la conquête de nouveaux pays grâce à des partenaires locaux. D'un autre côté, lorsque ce sont des candidats médicaments en phase II ou III, les raisons prioritaires du partenariat sont financières et industrielles.

Le temps du contrat ne varie pas significativement par rapport à un contrat impliquant un médicament traditionnel.

## **2.8 Type et réputation du partenaire**

Au même titre que pour un médicament traditionnel la réputation du partenaire et son expérience précédente dans le même type d'opération est un élément important pour considérer un partenariat potentiel.

Le type du partenaire concernera aussi son business model et l'adéquation avec le nôtre pour effectuer des synergies intéressantes lors d'une acquisition ou un alignement stratégique dans les procédés de commercialisation pour les accords de licence.

Si par ailleurs le partenaire a déjà effectué des accords de licence réussis cela augmentera sa réputation et sa propension à négocier des accords plus avantageux. Aussi s'il s'agit d'une acquisition, des organisations ayant su s'adapter à de multiples opérations, en sachant se restructurer et facilitant l'intégration des cibles seront d'autant plus intéressantes pour une biotech souhaitant se faire racheter.

## **2.9 Type de la molécule**

Ici les implications peuvent être importantes car on pourra parler dans notre marché autant de molécule chimique, d'immunothérapie ou parfois de thérapie génique. Les méthodes de prix et remboursement sont variables et parfois expérimentales et l'utilisation à grande échelle encore non définie.

Dans certains cas de repositionnement on observera des médicaments obtenir une indication orpheline en partant d'une indication classique. Plusieurs cas de figure ont déjà été observé, lorsque l'entreprise qui repositionne refait des essais cliniques pour obtenir une nouvelle



indication elle pourra justifier d'une augmentation de prix, cependant le repositionnement peut se faire au détriment d'une indication claire et l'utilisation orpheline se fera hors-AMM.

La stratégie de croissance externe ciblant un produit ou une technologie peut avoir des implications de valeur variées : de développement de compétences absentes de notre organisation, d'acquisition d'un candidat médicament à fort potentiel ou d'empêcher nos concurrents d'obtenir ce candidat.

Nous allons voir quatre méthodes de croissance externe qui peuvent être appliquées aux médicaments orphelins. Les objectifs et ressources varient d'une entreprise à une autre, ainsi la méthode la plus appropriée peut être différente selon les cas.

### **3 Les différentes méthodes de croissance externe**

#### **3.1 Les partenariats commerciaux**

##### **3.1.1 Le co-marketing**

C'est un partenariat qui consiste à partager le marketing et les ventes d'une même molécule sous deux (ou plusieurs) noms de marque différents. Les deux marques ne sont alors pas lancées simultanément. Autrement le co-marketing est utilisé lorsque deux entités ont des compétences fortes et complémentaires dans des canaux de communication. Ce type de partenariat est utilisé pour les marchés particulièrement compétitifs et n'est pas utilisé dans le cadre des médicaments orphelins.

##### **3.1.2 La co-promotion**

La co-promotion consiste à partager le marketing et les ventes d'une molécule sous un seul nom de marque. La marque est promue par deux ou plusieurs laboratoires qui ciblent des sous-marchés différents. Les deux laboratoires opéreront la promotion dans leur domaine d'expertise.

Dans le marché des médicaments orphelins il est possible de voir ce type de partenariat. On pourra par exemple observer deux laboratoires qui se partagent la promotion auprès de plusieurs types de prescripteurs lorsque la molécule a différentes indications. Ou encore se partageant des zones géographiques de promotion localement ou dans plusieurs pays.

Ex : Les laboratoires Mayoly-Spindler sont titulaires du médicament Eurobiol contenant des extraits pancréatiques utilisés lorsque l'organe dysfonctionne. Ces extraits peuvent être utilisés

dans le cadre de maladies gastroentérologiques, insuffisance du pancréas, opération de l'estomac, mais également dans le cadre d'une maladie respiratoire rare : la mucoviscidose.

Mayoly-Spindler n'est pas expert en maladie respiratoire et ne promeut pas énormément Eurobiol auprès des pneumologues, ainsi une majorité des revenus générés en France chaque année proviennent des médecins gastro-entérologues. La molécule a un seul concurrent direct, Créon commercialisé par Mylan en France, qui a exactement les mêmes indications, mais qui a généré plus de 4 fois les ventes d'Euobiol en 201 (GERS), ce médicament est d'ailleurs ultra-leader dans la mucoviscidose.

Une bonne stratégie de co-promotion serait d'établir un partenariat avec un laboratoire opérant dans la mucoviscidose qui pourrait effectuer la promotion d'Eurobiol auprès des pneumologues et maximiserait ainsi l'efficacité de sa force de vente et pourrait booster les ventes totales du médicament. Le partenariat serait ainsi bénéfique pour les deux entités.

### 3.1.3 L'accord de distribution

L'accord de distribution permet à un laboratoire de commercialiser son médicament dans un pays sans avoir d'entité légale dans le pays (filiale, bureaux, joint-venture). L'objectif dans un accord de distribution est de trouver un partenaire avec une expertise medico-marketing et promotionnelle dans le domaine thérapeutique de la molécule qu'on souhaite exporter.

L'accord de distribution est particulièrement utilisé dans les pays émergents (Afrique, Asie, Amérique latine) par les laboratoires européens qui n'y ont pas de filiale.

Les accords dureront la plupart du temps 3 années renouvelables, les produits sont directement vendus au partenaire avec des quantités minimums annuelles fixées. L'accord de distribution pourra être très intéressant dans les médicaments orphelins pour des laboratoires de taille moyenne qui ne veulent pas faire entrer les intérêts d'un autre laboratoire dans leur médicament comme avec un *licensing* ou une *joint-venture*. Les avantages sont les coûts de mise en place relativement faibles, et l'accès à la solution rapide et facile, cependant le contrôle du marketing et des ventes est inexistant pour l'exportateur et le choix du bon partenaire reste important.

### 3.2 La Joint-Venture

La *joint-venture* ou co-entreprise est une entité légale indépendante créée par le rapprochement de deux ou plusieurs entreprises dans le but de mettre en commun les savoir-faire de chacun.

Les joint-venture sont généralement caractérisées par une propriété ou actionnariat partagé, une gouvernance commune qui inclura des dirigeants de chacune des deux sociétés mères, et évidemment des risques et revenus qui seront partagés également.

Les joint-ventures sont des entreprises à part entière qui jouissent d'un statut indépendant mais qui nécessitent toute l'organisation et les inscriptions administratives liées à ce statut. Cela peut-être un moyen de s'implanter dans des marchés particulièrement éloignés de nous au niveau culturel et dans le savoir-faire nécessaire.

Christophe Fabregues, fondateur d'Hyperion Corporate Development et professeur associé à ESCP Europe, détaille les facteurs clés de succès qui sont d'autant plus vrais dans la cadre de médicaments orphelins :

1. Le choix du bon partenaire qui apportera les ressources et compétences complémentaires à notre entreprise, valable dans tout type de croissance externe, mais il faut là penser aussi à ce qu'on peut apporter à notre partenaire
2. Afin d'atteindre les objectifs d'une vision commune et qui seront clairement préétablis
3. En essayant de réduire les écarts culturels d'entreprise
4. En créant une équipe stratégique composée de membres des deux entreprises chargées d'établir et de garder les alignements stratégiques initiaux, l'organisation de la joint-venture et les interdépendances économiques liées.

Les joint-ventures ne font néanmoins pas légion dans le marché des médicaments orphelins et ne seront donc pas étudiées en profondeur.

#### 3.2.1 Exemples de joint-venture dans les médicaments orphelins

##### **Gamida-Cell & Teva pour StemEx**

**Partenariat de proximité géographique et intérêt politique :** Dans le début des années 2000, l'hôpital d'Haddassah à Jerusalem traite des patients, enfants et adultes atteint de lymphomes et de leucémies en utilisant des cellules souches de cordon ombilicale. À ce moment-là une biotech nommé Gamida-Cell se lance dans l'industrialisation de la technique

utilisée par l'hôpital en créant un produit sous le nom de « StemEx » permettant de combler le manque médical dans la transplantation de moelle osseuse chez des patients qui n'ont pas de donneurs possibles. TEVA décide alors d'investir pour financer l'étude de phase I/II, la proximité géographique permet au géant pharmaceutique d'avoir un œil sur les opérations de la start-up. Après succès de cette phase, TEVA décide d'activer une option contractuelle pour former une joint-venture avec Gamida Cell, dans le but d'internationaliser les essais et de soumettre les dossiers notamment auprès de la FDA.

La stratégie de TEVA n'est pas que scientifique mais quasiment politique lorsque l'ex CEO, M. Israel Makov croyant en la thérapie cellulaire s'engage à emmener au marché mondial de nouvelles thérapies fondées sur la science Israélite, en écho aux engagements additionnels du laboratoire dans le consortium « Genesis », et à son investissement dans Protoneuron.

Schéma de la co-entreprise : détenues à part égales (50/50) par les deux protagonistes, les droits de commercialisation appartiennent uniquement à la structure et les revenus générés sont partagés à parts égales entre TEVA et Gamida Cell. Aucun autre produit développé par Gamida Cell n'entre dans l'accord avec TEVA. [57]

En 2009 StemEx obtient la désignation de médicament orphelin aux États-Unis alors que la technologie est en phase II/III, malheureusement le produit n'arrivera pas à démontrer un bénéfice suffisant et ne sera pas lancé, fort de cette première expérience, Gamida Cell développe en ce moment NiCord, et NAM-NK mais sans Teva qui aura échoué sur ce projet.

### **RegeneRx – GtreeBNT & YuYang DNU**

**Partenariat exclusivement financier :** Dans le milieu des années 2000 RegeneRx développe un gel contenant de la thymosine bêta-4, le RGN-137, dans le traitement de l'Epidermolyse bulleuse, inspiré par un autre de ses candidats médicaments pour la réparation des tissus en cardiologie : Le RGN-352.

RegeneRX opère alors une extension d'accord de licence pour le RGN-137 avec GtreeBNT, une entreprise sud-coréenne qui détenait déjà les droits Européens pour le RGN-352 [58]. GTree est alors propriétaire des deux protéines par accord de licence en dehors des États-Unis.

Le produit se développe, passe les premières études cliniques mais pour développer le produit à l'international, et financer les essais cliniques de phase III GtreeBNT a besoin d'argent et décide de former une co-entreprise sous le nom de « Lenus Therapeutics LLC » avec Yuyang DNU une entreprise coréenne.

Gtree fournit les droits de propriété intellectuelle, les résultats cliniques, et Yuyang investit \$17,8M en cash. La Joint-Venture n'est ici qu'une étape dans la vie du médicament. Yuyang ne dispose d'aucune expertise dans l'indication et l'accord est alors purement financier. L'argent doit servir à une étude pré-phase III pour attirer les big-pharma et les inciter à investir dans le projet. [59]

Le produit a obtenu sa désignation orpheline en 2014 juste avant la création de la joint-venture et celle-ci est toujours en attente de sa phase III à ce jour. [60]

### **3.3 L'acquisition d'entreprise**

Le marché des fusions acquisitions est aujourd'hui au sommet de ses ratios habituels, un nombre de transactions qui n'a jamais été aussi élevé, une exposition médiatique et sociétale grandissante, exposition qui peut être bienveillante et qualifiée de progressiste dans le cas de Roche-Genentech ou à l'inverse, débattue et remise en question plus récemment avec la fusion Bayer-Monsanto.

La fusion-acquisition est un mécanisme stratégique opéré par certaines entreprises pour accroître leurs revenus et potentiellement améliorer le fonctionnement et le résultat d'activité des deux entreprises grâce au fameux mécanisme des synergies.

L'acquisition, sous-type de ces fusion-acquisitions est une opération où une entreprise *A* rachète l'intégralité d'une autre entreprise *B*. C'est une méthode très risquée et peu courante dans le domaine des maladies orphelines, comme vu précédemment les dettes engendrées lors des études cliniques sont aussi parties du *deal* et un échec dans les études cliniques pourrait faire très mal financièrement à l'entreprise acheteuse.

L'acquisition nécessitera le plus souvent une vision à long terme et des intérêts autre que purement spécifiques à un produit. L'acquisition peut être par exemple un moyen de s'implanter de manière pérenne dans un autre pays (internationalisation), d'acquérir les projets d'une entreprise concurrente et de l'enlever de notre marché (acquisition horizontale) ou de développer et d'acquérir des compétences techniques non maîtrisées mais inhérentes à notre chaîne de création de valeur (acquisition verticale)

### 3.3.1 Les synergies

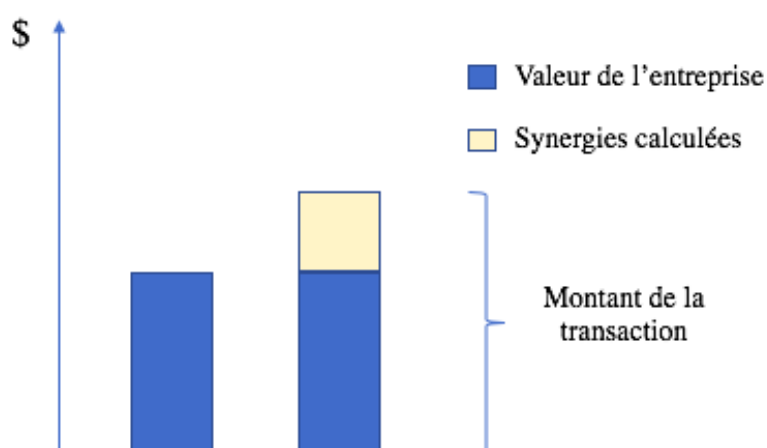
La synergie est un concept utilisé dans un grand nombre de discipline, mais à l'époque du XIX<sup>e</sup> siècle c'est en physiologie, que le mot fut introduit officiellement dans la langue française comme le « concours d'action, d'effort, entre divers organes, divers muscles. Association de plusieurs organes pour l'accomplissement d'une fonction. » [61]

Dans notre cas, la définition que l'on lui donnera prend tout son sens dans l'association d'organes s'efforçant d'accomplir une fonction, les entreprises peuvent être qualifié de vivantes tant elles ont besoin d'une adaptation agile, et doivent répondre à un certain nombre de variable, on parle d'ailleurs de prendre le pouls d'une société lors de audits financiers qui s'avéreront indispensables avant l'achat.

Lorsque les synergies technologiques, de machineries, bâtiments, ou entre les portefeuilles produit des deux parties sont évaluées idéales une acquisition pourra alors être considérée. Les synergies sont faciles à comprendre mais plus difficiles à analyser que la majorité des facteurs de décision de l'achat.

Les synergies peuvent être vues comme un avantage pour une société acquérant mais peut aussi être la justification d'un rapprochement entre deux entreprises distinctes dans le cadre d'une fusion. Elles permettent à l'acquéreur de déceler une valeur potentielle de la transaction plus importante que la valeur seule de l'entreprise cible.

*Figure 21* : Représentation schématique des synergies dans une transaction



Il existe deux types de synergies retrouvées dans les acquisitions. Les synergies de coûts qui se traduiront par des économies d'échelles, des rationalisations d'effectif ou d'optimisation des

méthodes de recherche, et des synergies de revenus caractérisées par la combinaison des technologies, l'accès à de nouveaux marchés, à de nouveaux contacts etc.

### 3.3.2 Quels objectifs et à quel moment ?

Dans la plupart des domaines industriels, l'acquisition est un mode privilégié également pour réduire la concurrence (acquisition horizontale), néanmoins cette stratégie ne s'applique pas ici car les produits que l'on souhaitera racheter ne sont pas en concurrence directe avec les nôtres. De plus cela réduirait les potentielles synergies d'acheter des produits dans des indications que l'on traite déjà, notamment par des effets de cannibalisation de nos produits actuels.

L'objectif dans une acquisition d'une entreprise dans le domaine des médicaments orphelins peut être divers. Traditionnellement l'acquéreur pourra vouloir acheter l'ensemble des produits en développement d'une société et fera une offre globale. Ce mode permettra à l'entreprise acquise de garder une certaine autonomie, seuls les potentiels revenus futurs seront reversés à l'acquéreur qui deviendra l'entreprise mère. Mais l'acquisition peut être aussi ciblée pour une extension de capacités, au niveau industriel, pour les acquisitions d'usines et autre complexes immobiliers, ou au niveau humains, avec les salariés que cela peut nous apporter.

Ce qui est plus intéressant c'est l'extension des capacités technologiques, au niveau médical et/ou scientifique, comme quand Roche a acquis Foundation Medicine une entreprise de test génomique qui permet d'améliorer la médecine personnalisée à travers la découverte de biomarqueurs. Mais aussi au niveau informatique lorsque Roche acquiert Flatiron health, entreprise de logiciels et de big-data dans le domaine oncologique.

Préalablement à l'acquisition il est fréquent d'observer des alliances stratégiques, cela permet à la cible de garder une autonomie précoce qui est favorable à son développement commercial, une aspiration trop rapide de la cible l'empêcherait par exemple de développer des partenariats commerciaux avec des concurrents. Ces concurrents seraient plus réticents à collaborer avec nous plutôt qu'avec une société chez qui on a des parts « invisibles ». Un exemple de cas pourrait être celui de Roche lors de l'acquisition totale de Foundation Medicine pour \$2.4 milliards de dollars [62] pour laquelle le géant suisse avait déjà déboursé environ 3 milliards de dollars afin d'acquérir la majorité des parts au préalable.

L'autonomie gardée dans un premier temps par Foundation Medicine lui a permis de collaborer avec Bristol Myers Squibb et de confirmer son potentiel dans les traitements génétiques de

cancers rares. Pour sécuriser sa position et aller plus loin dans le développement de projet commun, Roche a décidé d'acquérir la structure, on observe donc un processus d'acquisition en plusieurs étapes. Il est évidemment nécessaire d'avoir une très bonne santé financière pour pouvoir se permettre une acquisition de cette ampleur suite à une prise de part significative ; Mais le modèle pourrait aussi s'appliquer à des parallèles économiques plus réduits.

### 3.3.2.1 L'asymétrie de maturité

Dans la quête de l'acquisition parfaite il peut arriver que certains produits de l'entreprise cible ne nous intéressent pas et que notre motivation est guidée par un seul produit du *pipeline*, souvent celui qui est en phase la plus avancée. On parle alors d'asymétrie de maturité pour les projets de la cible.

Pour améliorer la stratégie de l'acquisition des méthodes de *spin-off* peuvent être pratiquées avec les projets restants, une *spin-off* est une société fille créée à partir de notre société. En 2014 par exemple lorsque Bristol-Myers Squibb acquiert iPerian, société spécialisée dans les cellules pluripotentes induites, une clause du contrat d'acquisition rend possible la création de True North Therapeutics, une *spin-off* comprenant les deuxième et troisième projets d'iPerian, précoces, qui n'intéressaient pas BMS.

Après une série A d'investissements de \$22M, True North a pu continuer son développement dans la maladie des agglutinines froides et a atteint la phase II. Après cela Bioverativ a commencé à s'intéresser au projet et à racheter True North en Juin 2017 pour un montant total de \$825M dont \$400M d'upfront, une somme colossale pour compléter son portefeuille centré en hémophilie. [63]

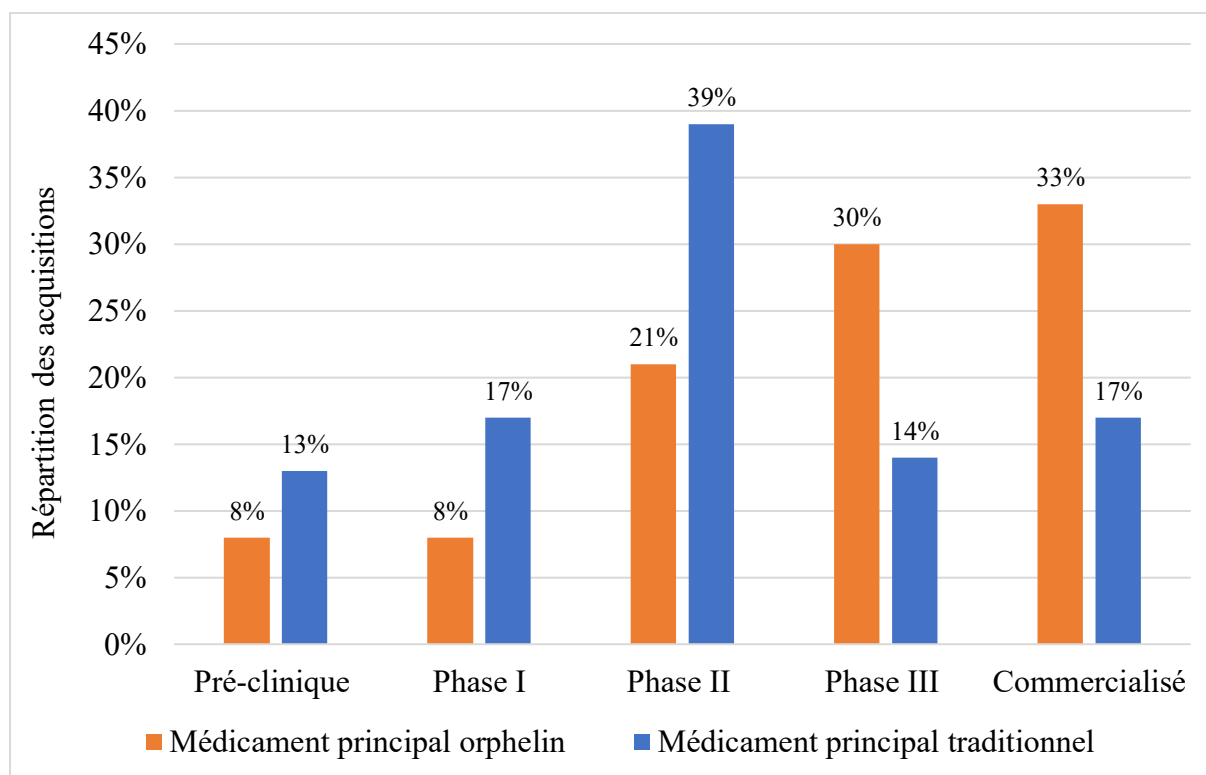
L'avenir nous dira si BMS a manqué d'ambition pour juger les projets secondaires d'iPerian, mais il est certain qu'un certain nombre d'entreprises qui ont réussi aujourd'hui se sont développées sur des produits qui étaient secondaires lors d'introduction en bourse, ou de rachat.



### 3.3.3 Quelle phase de développement choisie pour l'acquisition ?

Rooswinkel R et al. [64] ont travaillé sur le sujet à travers l'étude de 98 opérations de fusion-acquisition entre 2008 et 2012, il en ressort que le nombre de transactions augmente lorsque l'on avance dans le développement clinique, contrairement à ce qu'il pourrait se passer lors d'un accord de licence que l'on verra dans un second temps. Ici la sécurisation du potentiel thérapeutique et financier du médicament est très importante.

*Figure 22* : Phase de développement du médicament principal des cibles d'acquisitions ayant eu lieu entre 2008 et 2012 [64]



Pour les transactions impliquant une entreprise de médicaments orphelins comme cible on observe une croissance quasi linéaire du nombre de transactions avec un pic atteint pour des entreprises ayant déjà leur médicament sur le marché (environ 33% des transactions).

Contrairement aux transactions impliquant une société sans médicament orphelin où la grande majorité des opérations se dérouleront durant le phase II du médicament principal (environ 39% des transactions). Cette tendance d'acquisition lorsque les médicaments sont avancés dans leur cycle de vie s'explique par les faibles probabilités de succès des médicaments orphelins et des fortes sommes engagées pour des grands risques. La plupart des acquéreurs souhaiteront s'assurer de la viabilité du projet pour investir quitte à payer plus cher pour moins de risques.

### 3.3.4 Exemples d'acquisition dans le domaine des médicaments orphelins :

#### **Jazz Pharmaceuticals / Orphan Medical**

**Création d'un positionnement :** En 2005, le produit principal d'Orphan Medical, le Xyrem (oxybate de sodium) est le seul traitement en cours d'évaluation pour le traitement des cataplexies associées à une narcolepsie, il est aussi sous évaluation dans certains symptômes des syndromes fibromyalgiques. Jazz Pharmaceutical dispose alors d'un portefeuille produit restreint en neurologie et psychiatrie et souhaite l'étendre pour devenir un acteur important dans les pathologies de niche. Orphan Medical en plus du produit intéressant *first-in-class* fournit dans la transaction une force de vente expérimentées dans ce domaine thérapeutique qui a pu développer des relations intéressantes avec les prescripteurs clés de ces marchés. [65]

#### *Structure du deal :*

Taille de la transaction : \$130,22M

Cash du rachat aux actionnaires	122,87
+ Cash pour les actions privilégiées convertibles	7,31
- Dette nette	9,50
+ Trésorerie et investissements courts termes	9,54

*Source : Capital IQ*

Xyrem a ainsi fait les beaux jours de Jazz Pharmaceuticals, le produit atteindra bientôt la fin de son exclusivité commerciale que le laboratoire a réussi à prolonger notamment par des brevets secondaires obtenus récemment.

Aux États-Unis, la législation sur les médicaments orphelins permet une fixation du prix libre et après un certain temps une augmentation du prix est possible. Les longues périodes d'exclusivité commerciale permettent aux laboratoires d'augmenter les prix petit à petit, et c'est ce qu'a fait Jazz Pharmaceuticals avec le prix de Xyrem, augmenté parfois plusieurs fois en un an, à un taux moyen/annuel de près de 40% par an pour arriver à une de 841% de par rapport à son prix initial de \$2,04 /ml à \$19,40/ml. Cette stratégie gagnante n'est cependant pas recommandée moralement. [66]

L'acquisition d'Orphan Medical, a un prix premium raisonnable de 1,28x l'action fut une rampe de lancement pour Jazz Pharmaceutical qui générait un résultat net de -\$85M l'année de l'acquisition, et est aujourd'hui vu comme un poids lourd du marché des médicaments orphelins grâce à une stratégie de croissance interne en ligne avec la croissance externe initiée en 2005 notamment sur les maladies neurologiques et psychiatriques.

### **Alexion Pharmaceuticals / Synageva**

**Diversification de portefeuille :** En Mai 2015, Alexion Pharmaceuticals s'offre l'entreprise Synageva BioPharma Corp. et son produit principal Kanuma (Sebelipase Alfa) pour \$8.4 milliards juste alors que la valeur de l'action d'Alexion atteignait son pic sur le marché boursier.

Alexion est un *pure player* du marché orphelin mais qui dépend énormément des ventes de Soliris, médicament qui fut au cœur des débats pour son prix exorbitant avoisinant les \$500 000 par an aux États-Unis.

L'objectif de la transaction est de diversifier le portefeuille orphelin dans d'autres indications au cœur du même domaine thérapeutique, les maladies métaboliques, et d'ainsi minimiser les risques liés à l'ultra-dépendance à Soliris (environ 90% du chiffre d'affaire du laboratoire en 2017).

Synageva est alors acheté pour 8,4 milliards de dollars correspondant à un premium de 2,28x le prix de l'action, bien au-dessus du premium moyen de 1,88x constaté pour les transactions de plus de \$150M impliquant des biotechs aux États-Unis et en Europe. [67] Le CEO et co-fondateur Leonard Bell justifie immédiatement ce paiement excessif auprès des investisseurs par le fait que Kanuma deviendrait rapidement un blockbuster du marché générant autour d'un milliard de dollars. Au moment de la clôture de la transaction, Leonard Bell n'est plus le CEO et fut remplacé par David Hallal, ce dernier ajoute que le deal avec Synageva devrait accélérer et diversifier la croissance des revenus du laboratoire, d'autant plus qu'Alexion prévoit réaliser des synergies de coûts annuelles dès 2015 et qui devraient atteindre au moins \$150M en 2017. Par ailleurs, la transaction devrait avoir un effet relutif sur le bénéfice par action en 2018.

La réalité en est tout autre avec \$100M de ventes mondiales en 2017 soit 10 fois moins qu'initialement prévu et un consensus d'analyste qui estime les ventes à \$300M en 2022.

Le cours de bourse d'Alexion a chuté de plus de 20% depuis l'annonce, les actionnaires sont alors punis pour un cas typique de payer trop pour délivrer peu. [67]

### *Structure du deal*

Taille de la transaction : \$9 022,53M

Cash du rachat aux actionnaires	8 461,52
+ Total des droits / bons de souscription / options	561,01
- Dette nette	710,56
+ Trésorerie et investissements courts termes	710,56

Source : Capital IQ

→ Coût par action : 230.00\$

Ces 230\$ par action sont décomposés en 115\$ cash et une part (0.6581) d'une action d'Alexion Pharmaceuticals

### **Millendo Therapeutics / Alizé pharma SAS**

**Internationalisation :** Plus classiquement ici il est question d'une acquisition pour former une structure commerciale où chacun apporte un élément de croissance, notamment au niveau géographique.

En Décembre 2017, Millendo Therapeutics une biotech américaine n'ayant encore aucun produit sur le marché mais un candidat médicament en phase II, le Nevanimib dans l'Hyperplasie congénitale surrénalienne et dans le Syndrome de Cushing endogène, s'offre la biotech française Alizée Pharma SAS pour un peu moins de \$60M. [68]

Le produit en développement de la cible est le Livoletide en phase II dans le Syndrome de Prader-Wili qui a montré des résultats intermédiaires satisfaisants. Le médicament dispose de la désignation orpheline sur les territoires américain et européen.

La transaction permet à Millendo Therapeutics d'obtenir une nouvelle molécule *first-in-class* dans son pipeline en restant dans le domaine de l'endocrinologie et des maladies orphelines métaboliques. Mais surtout d'acquérir une place stratégique au centre de l'Europe, la biotech Alizé Pharma va devenir le centre de R&D européen de Millendo Therapeutics.

### *Structure du deal*

Taille de la transaction : \$ 59,11M

Source : GlobalData

Le risque impliqué par ces opérations lors de l'achat total d'une entreprise ou même lors d'une acquisition de produit qui n'est pas encore sur le marché conduit les entreprises pharmaceutiques à préférer, et notamment dans le marché des médicaments orphelins un autre mode de croissance externe qui permet une atténuation du risque en structurant la transaction en plusieurs étapes, il s'agit du *licensing*.

### 3.4 Le *licensing* d'un produit ou d'une technologie

#### 3.4.1 Le *licensing* ou accord de licence

De nos jours les accords de licence sont sûrement les opérations de croissance externe préférées dans le domaine pharmaceutique mondial [69]. Ces opérations sont définies comme l'acquisition, par une entreprise, des droits de commercialisation, brevets et/ou marque d'un produit d'une autre entreprise dans un ou plusieurs pays.

Ce type de transaction permet généralement à l'entreprise acquérant : *le licensee* de prendre pour son compte des besoins financiers ou technologiques indisponibles ou trop lourds pour le cédant : *le licensor*. Cela peut être dans un objectif de développement du médicament pour atteindre une commercialisation ou dans un objectif d'internationalisation du produit et de croissance des ventes une fois ce dernier déjà approuvé sur un territoire contrôlé par le *licensor*.

**In-Licensing** : du point de vue de l'acquéreur – celui-ci fait une opération de *in-licensing*

**Out-Licensing** : du point de vue du cédant – celui-ci fait une opération de *out-licensing*

Ainsi le cédant en contrepartie d'un financement de la transaction pourra bénéficier des ventes du produit dans un certain périmètre temporel et géographique.

L'octroi de licences devient de plus en plus courant, en partie à cause du renforcement de l'expertise des recherches académiques, et de l'afflux de petites entreprises biotechnologiques sur le marché. Ces sociétés pharmaceutiques en phase de démarrage sont une source clé de produits prometteurs, sur lesquels les industries pharmaceutiques prennent ensuite certains droits sous licence.

Les délais avant d'obtenir l'approbation des agences du médicaments et les probabilités de succès des phases cliniques réduites tendent à rendre le développement d'un médicament très coûteux et plus risqué en termes d'investissement.

Dans le domaine des médicaments orphelins c'est le mode idéal de croissance externe par ses nombreux avantages : [69]

- Un rapport coût efficacité augmenté par le partage du poids du développement du produit
- Un partage du risque d'échec des phases d'études cliniques comparé à une acquisition de produit
- Moins de risques pour l'entreprise acquérant qu'avec une acquisition totale, le deal est en effet segmenté grâce aux *milestones* et aux *royalties*, seul l'*upfront* fait figure de premier véritable paiement et d'une sortie de cash

Comme Aaron Smith l'a écrit pour CNN Money en 2006 : « Avec des licences, les compagnies pharmaceutiques n'achètent que les droits pour les médicaments expérimentaux qui les intéressent, et elles n'ont pas à s'occuper des problèmes ou des technologies non désirées d'une autre compagnie. » [70]

On constate d'ailleurs une poursuite de la hausse des valorisations des opérations de *licensing* par rapport à des niveaux déjà bons dans le début des années 2000. Les valeurs au stade précoce augmentent, tout comme les *upfront* [71]. Et c'est d'autant plus valable dans les deals impliquant des médicaments orphelins, les dirigeants ayant constaté l'éventuelle rentabilité de ce type de médicaments.

Néanmoins pour une opération de *licensing* réussie des étapes de check sont nécessaires il y a certains points où il faut être particulièrement vigilant.

### 3.4.2 Le champ de la transaction

Le terrain potentiel de la transaction et donc d'utilisation du produit que l'on licence définit le périmètre de ce que l'on acquiert, ce terrain est soumis à des restrictions de la part du cédant : restriction géographique, thérapeutique, indication spécifique, il est important qu'il n'y ait pas d'ambiguïté sur ce terrain d'utilisation et surtout pour celui qui licence son produit à un tiers, lorsque l'on n'a pas considéré les restrictions de terrain celui qui acquiert le molécule pourra

utiliser le produit sur des indications thérapeutiques parfois insoupçonnées lors de la transaction sans redevance particulière.

Dans le cas où le terrain a été bien prédéfini l'accord de licence pourra être modifié si nécessaire au fur et à mesure de la vie du produit. Exelixis a par exemple récemment modifié son accord de licence exclusif avec Ipsen pour inclure le Canada dans les zones couvertes par le partenariat concernant le développement et la commercialisation du cabozantinib.

Par ailleurs le terrain est d'autant plus important pour les molécules avec plusieurs indications thérapeutiques comme cela peut être le cas dans les maladies rares.

Le terrain définit aussi la notion d'exclusivité de l'accord dans un pays donné, est-on le seul à pouvoir jouir de la technologie ou du produit obtenu ?

L'exclusivité mondiale est très rare, le *licensor* souhaitera généralement diviser ses partenaires commerciaux par région pour maximiser le potentiel et l'expertise de ses collaborateurs dans chaque pays. On préférera ainsi des acteurs locaux expérimentés aux marchés cibles et détenant des rapports déjà existants avec les autorités locales. Néanmoins des poids lourds de l'industrie pharmaceutique tel que Pfizer ou Roche pourront assumer un rôle de couverture mondiale pour le compte d'une biotechnologie qui cède son produit.

### 3.4.3 Quelle phase de développement choisie pour un accord de licence ?

Selon Patricia Giglio, analyste chez Medtrack, la phase clinique favorisée par les entreprises pharmaceutiques pour conclure un accord de licence est la phase II [72]. Cela s'explique par la première démonstration d'un intérêt après la réussite de la phase I mais une intervention suffisamment précoce pour dénicher un bon partenaire devant les concurrents qui pourraient obtenir un accord également avec la cible.

Ensuite grâce aux avantages significatifs des processus de revue réglementaire accéléré, ainsi que les conseils donnés aux étapes clés comme en début de phase III, entre la phase II et la commercialisation, et par les délais qui peuvent être bien plus courts que pour un médicament traditionnel, d'où l'intérêt d'être très réactif.

De plus l'absence régulière de véritable phase I conduit le médicament à être directement utilisé en phase II d'où la plus grande proportion de transaction dans cette dernière. Et lorsque l'on

intervient précocement dans la vie du médicament on peut négocier des contrats et des taux de royalties plus intéressants.

Enfin la phase I pour des médicaments orphelins est généralement peu coûteuse et une biotech même petite peut être en mesure d'assurer cette étape. La phase II est plus complexe, notamment au niveau financier et logistique, et c'est à ce moment-là qu'elle recherchera l'aide d'un partenaire.

#### 3.4.4 Résiliation du contrat de licence

Normalement le contrat de licence se termine à la fin de la date de l'accord si celui-ci n'est pas reconduit, on parle alors d'expiration du contrat. Toutefois, les cédants se réservent généralement le droit de résilier l'accord de licence dans un délai défini, au cas où le licencié ait été en défaut de paiement des royalties, serait en violation d'une disposition de l'accord ou fournirait un faux rapport. En retour, les titulaires de licence peuvent résilier l'entente moyennant un préavis écrit dans un délai précis avant que la résiliation ne prenne effet. Une violation substantielle d'un contrat de licence donne lieu à un droit d'annulation qui permet à la partie non contrevenante de résilier le contrat

Les parties doivent examiner attentivement les résultats de la résiliation. Après la résiliation de l'accord, les droits concédés au preneur reviennent au donneur et toute utilisation ultérieure de la technologie concédée par le preneur constituerait une contrefaçon. La question la plus controversée concerne le développement et la commercialisation de la technologie concédée par le preneur. Les parties devraient rédiger l'accord avec soin afin d'éviter de tels différends.

#### 3.4.5 Les bonnes pratiques de partenariat

Le cabinet de conseil Swiss HLG a mis au point les GPP : *Good partnering practices* ou bonnes pratiques de partenariat dans le but de simplifier les tenants et aboutissants, les facteurs clés de succès d'une opportunité de *licensing* dans le domaine pharmaceutique, ces bonnes pratiques totalement applicables au marché des médicaments orphelins se déclinent sous le terme SCENIC qui signifie :

- *SCouting and prospecting* (Recherche et prospection)



- *Evaluation and due diligence* (Evaluation et contrôle diligent)
- *Negotiation and execution* (Négociation et exécution)
- *Integration and alliance management* (Intégration et gestion du partenariat)
- *Conflict resolution and termination* (Résolution des conflits et conclusion)

Notre intérêt dans cette thèse se porte sur la première étape de *scouting and prospecting*, 4 phases sont alors détaillées avec les objectifs et activités nécessaires du point de vue de l'acquéreur.

#### Bonnes pratiques de Recherche et Prospection (Swiss HLG)

##### ➔ Assurer l'alignement et l'état des préparations internes

Il faut définir la stratégie du partenariat en ligne avec la stratégie globale de l'entreprise, et établir des objectifs clairs basés sur des critères idéaux d'adéquation et de synergie, répondant à sa propre stratégie. Puis effectuer les recherches nécessaires pour obtenir des données de marché sur le produit, la technologie ou l'indication et faire sa propre évaluation du ou des produits.

##### ➔ Préparer le matériel et la documentation

Dans la deuxième étape on constituera une équipe ayant l'expertise requise en matière de partenariat. Un soutien et une expertise externes pourraient être envisagés tel qu'un cabinet de conseil. Avant de prospecter on préparera tout le matériel d'information du produit ou de l'entreprise afin d'être réactif (résumés, teasers, présentations) en classant les documents non confidentiels et confidentiels. Des *contact-lists* et des *follow-up* seront très utiles ici pour suivre l'état d'avancement.

##### ➔ Interaction initiale

Il faut prévoir suffisamment de temps pour apprendre à se connaître et évaluer les adéquation stratégique et culturelle. Le mieux étant de favoriser les interactions face à face le plus tôt possible dans le processus. Soyez prêt à partager tout le matériel nécessaire après définition des canaux de communication et des points de contact

➔ Assurer une qualification mutuelle

La phase la plus importante, celle où on jugera de l'intérêt et la motivation de l'autre partie, mais aussi de ses capacités et de sa transparence.

On s'assurera que l'on discute avec la bonne personne et que la haute direction est entièrement d'accord et qu'elle l'appui, cela permettra de clarifier le calendrier décisionnel et les étapes clés. Puis un alignement sera nécessaire sur le champ d'application de l'accord et sa structure potentielle (exclusivité, géographie). Il ne faut pas s'engager dans la confidentialité avant d'avoir réussi la qualification/alignement initial.

### 3.4.6 Le financement de l'accord de licence

En dehors de modes de financement d'une opération de croissance externe que l'on a vu précédemment, l'avantage de l'accord de licence réside aussi dans sa structure de financement entre les deux parties, et dans le partage du risque que ce paiement implique.

L'histoire commune entre les deux parties prenantes vis-à-vis du produit est un élément clé, lorsque l'acquéreur a déjà investi dans le développement du médicament par des partenariats et des alliances il sera en mesure de diminuer l'addition finale. Les expériences précédentes sont très bien valorisées lorsqu'elles ont été réussies, de par la qualification du partenaire que ça implique. Un élément essentiel expliquant le nombre d'accord de licence opéré dans les domaines complexes tel que les biotechnologies plutôt que des acquisitions de produit ou d'entreprise est l'asymétrie d'information entre les deux parties prenantes [73]. En effet le cédant est beaucoup plus informé et conscient du potentiel de son produit, si ce n'est pour des raisons financières et logistiques il est bon de se demander pourquoi le cédant souhaite vendre les droits sur son médicament. Est-ce que cela cache quelque chose ? L'équilibre de confiance se trouvera dans le financement de la transaction une fois que l'on aura effectué la valorisation du produit concerné.

La transaction est structurée en trois types de paiement qui seront mis en place ou non selon les cas : *l'upfront*, les *milestones*, et les *royalties*

➔ Le montant de ce financement sera basé sur la taille des coûts des études cliniques précédentes, sur la taille du marché cible et le potentiel de la molécule vis-à-vis de ses concurrents.

#### 3.4.6.1 L'upfront

L'upfront est le paiement initial non remboursable de l'acquéreur au cédant. Il représente le financement versé sans conditions. Plus le produit est avancé en termes de développement clinique, plus ce versement sera important. L'upfront est primordial pour assurer la pérennité du licensor, celui qui cède le produit. Cet argent permettra à ce dernier de garantir un avenir à d'autres projets en cours.

L'upfront correspond généralement dans les médicaments orphelins à 5-20% du montant total de la transaction, le reste est représenté par les milestones, mais cette structure est largement variable et dépendante du stade de développement et de l'implication préalable du licensee dans le médicament. Nous étudierons en paragraphe 3.4.6.4 comment se structurent les opérations dans ce marché.

#### 3.4.6.2 Les Milestones

Les *milestones* sont des paiements garantis sous condition, ils sont généralement plusieurs et permettent de partager le risque lié au développement de la molécule en ne payant que si cette dernière passe les étapes nécessaires. Cela peut être sur des étapes cliniques, réglementaires ou commerciales.

Les milestones représentent une grosse partie des accords de licence et peuvent valoir des sommes visibles dans le montant totale mais que le *licensor* ne touchera jamais, comme les milestones commerciaux parfois dépendant de ventes faramineuses.

*Tableau 13* : Exemple de milestones d'un accord de licence pour un médicament orphelin

<b>1<sup>er</sup> Milestone :</b> 1 <sup>er</sup> traitement d'un patient dans l'étude de phase III	<b>Deux millions de dollars (\$2 000 000 USD)</b>
<b>2<sup>ème</sup> Milestone</b> 1 <sup>ère</sup> application pour une BLA aux États-Unis ou AMM en Europe	<b>Deux millions de dollars (\$2 000 000 USD)</b>
<b>3<sup>ème</sup> Milestone :</b> 1 <sup>ère</sup> approbation de l'EMA ou de la FDA pour la BLA / AMM	<b>Deux millions de dollars (\$2 000 000 USD)</b>
<b>4<sup>ème</sup> Milestone :</b> Les ventes mondiales dépassent \$300,0M USD	<b>Deux millions de dollars (\$2 000 000 USD)</b>

<b>5<sup>ème</sup> Milestone :</b> Les ventes mondiales dépassent \$1000,0M USD	<b>Trois millions de dollars (\$3 000 000 USD)</b>
<b>Total Milestones</b>	<b>Onze millions de dollars (\$11 000 000 USD)</b>

#### 3.4.6.3 Les Royalties

Les royalties sont des montants monétaires versés au *licensor* par le *licensee* pour le produit qu'il a obtenu dans l'accord. Cet argent fait partie de la compensation financière due par l'acquéreur au propriétaire initial du médicament. Les royalties peuvent être fixes ou variables (dépendantes des ventes du médicament) et peuvent être sous la forme d'un pourcentage des recettes qui est reversé au *licensor* ou sur la base d'un montant fixe monétaire, bien que ce dernier cas soit bien plus rare.

Les royalties permettent à celui qui a cédé son médicament et les titres de propriété intellectuelle associées de bénéficier des ventes du produit dans une région encore non couverte.

Selon Medtrack, les taux de royalties au cours des années 2009 à 2013 étaient plus faibles pour des licences impliquant des médicaments orphelins que pour des médicaments traditionnels [72]. Ceci peut s'expliquer notamment par le fait que le taux de royalties sera plus faible lorsque l'acquéreur intervient tôt dans le développement clinique du médicament. Il est fréquent que dans les maladies rares les transactions soient conclues précocement en raison du manque de moyens des start-up à l'initiative du projet mais aussi par concurrence qu'il peut y avoir entre les acquéreurs.

#### 3.4.6.4 Analyse des structures de financement dans le marché

Au final nous avons vu les trois types de paiement utilisé dans un accord de licence, Mason et al. nous éclaire sur l'implication du partage du risque et d'autres éléments de confiance entre les deux parties lorsque l'un ou l'autre des moyens de financement est favorisé :

*Tableau 14* : Implication du partage de risque dans la structure de financement d'un accord de licence [73]

Type de paiement	Y'a-t-il partage du risque ?	Quelle qualité de signal est envoyé à l'acquéreur ?
<b>Upfront</b>	Non	Mauvais signal

<b>Annuel Fees</b>	Non	Mauvais signal
<b>Milestones</b>	Partage des risques réglementaires et cliniques mais pas des risques du marché	Plus le milestone est précoce dans la vie du médicament moins bon est le signal
<b>Fixed Royalties</b>	Partages de tous les risques	Bon signal confiant
<b>Variable Royalties</b>	Partage de tous les risques	Très bon signal

Alors que la somme des paiements est dépendante essentiellement de la taille du marché cible et de la valeur de la molécule admise par diverses méthodes de valorisation (voir chapitre IV), la structuration du paiement est affaire de négociation entre les deux parties.

Un bon indicatif pour estimer la structure à adopter est d'observer dans un premier temps les structures pratiquées par les autres industries du secteur, dans notre cas les transactions impliquant des médicaments orphelins sur une période de 3 ans (voir tableau 15). Les accords ont ainsi été sélectionnés si la valeur dépassait \$20,0M et s'est déroulé entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le 30 Octobre 2018.

L'échantillon ne peut être totalement représentatif car les transactions ont été sélectionnées en fonction de la disponibilité des montants dans la base de données. Ainsi on observe une majorité d'accord post-commercialisation alors que normalement les opérations en phase II dominent. L'important ici est d'observer l'évolution des montants de transactions et la répartition entre upfront et milestones.

*Tableau 15* : Liste non-exhaustive d'accords de licence impliquant des médicaments avec une désignation orpheline.

Date de signature	Deal (Acquéreur/Cédant)	Valeur \$M	Phase Clinique	Upfront %	Milestones %	Royalties min-max %
Jan-2015	Acura Pharma / Egalet Corp	\$20,0M	Commercialisé	25%	75%	
Août-2018	PTC Therapeutics / Akcea Therapeutics	\$26.0M	Commercialisé	31%	69%	

Oct-2016	Verastem / Infinity Pharma	\$28,0M	III	0%	100%	
Sep-2017	Kiniksa Pharma. / Regeneron Pharma.	\$32,5M	II	15%	85%	
Fev-2018	Everest Medicines / Tetrphase Pharma.	\$43,5M	Évaluation de la FDA	16%	84%	
Sep-2018	CSPC Pharma. / Verastem	\$45,0M	Approuvé	67%	33%	
Juin-2015	Seqirus UK Ltd / Biocryst Pharma	\$45,7M	Commercialisé	74%	26%	
Sep-2017	EyeVance Pharma. / Nicox Ophtalm.	\$48,5M	Approuvé	12%	88%	8-15%
Sep-2016	Zai Lab Ltd / TESARO	\$54,5M	II & III	28%	72%	
Juill-2017	Sarepta Thera. / BioMarin Pharma.	\$60,0M	Évaluation de la FDA	25%	75%	4-8%
Oct-2018	Innate Pharma / AstraZeneca	\$75,0M	Pre-clinical, Phase II, Approuvé	67%	33%	
Sep-2016	Maruho Co Ltd / Dermira	\$95,0M	III	26%	74%	
Juin-2018	Yakult Honsha Co / Verastem	\$100,0M	Évaluation de la FDA	10%	90%	
Fev-2016	BMS-Pfizer / Portola Pharmaceuticals	\$105,0M	III	14%	86%	5-15%
Sep-2017	Monopar Therap. / Onxeo	\$109,0M	II	0,9%	99,1%	
Mar-2015	Neurocrine BioSc./ Mitsubishi Tanabe	\$115,0M	III	26%	74%	
Fév-2018	Santhera Pharma. / Polyphor	\$127,5M	II	5%	95%	
Oct-2015	Ipsen / Telesta Therapeutics	\$137,0M	Évaluation de la FDA	7%	93%	
Mai-2018	Antengene / Karyopharm Therap.	\$162,0M	III	7%	93%	
Jan-2018	Novartis AG / Spark Therapeutics	\$170,0M	Approuvé	62%	38%	

Oct-2017	Ono Pharma / Karyopharm Therap.	\$192,7M	III	12%	88%	
Jan-2017	Takeda Pharma. / Exelixis	\$228,0M	Commercialisé	22%	78%	15-30%
Déc-2017	Rezolute / XOMA Corporation	\$240,0M	II	7%	93%	8 – 15%
Juill-2017	Takeda Pharma / TESARO	\$241,0M	I	0,4%	99,6%	
Jan-2017	Daiichi Sankyo / Kite Pharma	\$250,0M	Évaluation de la FDA	20%	80%	
Juill-2018	SOBI / Novimmune	\$400,0M	II	13%	87%	
Juin-2018	CStone Pharma / Agios Pharma	\$424,0M	I & III	3%	97%	
Avr-2016	Janssen Biotech / TESARO	\$450,0M	III	8%	92%	
Jan-2017	Merck & Co / BMS-Ono Pharmaceuticals	\$625,0M	Commercialisé <sup>1</sup>	100%	0%	2,5-6,5%
Déc-2017	Alexion Pharma / Halozyme Therap.	\$680,0M	Plateforme <sup>1</sup>	6%	94%	

Source : GlobalDatas

En segmentant ces transactions selon la temporalité clinique du médicament au moment de l'accord on est en mesure de dégager des tendances de répartition entre upfront et milestones. (Tableau 16)

Pour résumer les accords de licence, lorsque plusieurs médicaments étaient engagés dans la transaction, on a pris en considération le médicament menant la transaction, son montant et la répartition du financement.

*Tableau 16* : Répartition des upfronts et milestones selon la phase de développement clinique

Moment du deal	Nombre de deals	Valeur moyenne des deals	Upfront - moyenne %	Milestones - moyenne %
<b>Avant la phase II</b>	2	\$332,5M	1,7%	98,3%
<b>Phase II</b>	5	\$181,8M	8,2%	92,8%
<b>Phase III</b>	8	\$150,3M	15%	85%

<sup>5</sup> Les deux accords n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, l'un par la nature du produit qui est une plateforme, l'autre par la nature de l'accord qui était à la base un litige résolu sous un contrat de licence (voir chapitre IV)

<b>En cours d'évaluation FDA</b>	5	\$118,1M	16%	84%
<b>Après l'approbation</b>	8	\$82,3M	45%	55%
<b>Total</b>	28	\$143,8M	20,7%	79,3%

On constate ainsi, indépendamment de la recherche de significativité que les montant moyen des transactions décroît avec l'avancée dans le développement clinique et réglementaire du médicament. Cela s'explique notamment par la présence moindre de milestones lorsqu'un médicament arrive vers la fin de son développement.

Plus important on observe que la part de l'upfront dans le montant total augmente significativement lorsque l'on approche de la commercialisation signe que le risque est moins à partager que dans une étape plus précoce du développement.

Une structure traditionnelle d'opération de licence qui s'est déroulée en phase II pourra être 8 à 10% d'upfront et 90% de milestones.

#### 3.4.7 Exemple d'accords de licence récents :

##### **Pfizer / Repligen**

La stratégie de Repligen ici était de trouver un partenaire avec des ressources conséquentes pour assurer la continuation de son programme dans l'amyotrophie spinale avec notamment le candidat RG3039 en phase I. La biotech ne pouvait assurer elle-même le développement de tous ses programmes et souhaitait se concentrer sur la croissance de son activité de biotransformation puis trouver des partenaires de poids pour assurer les applications thérapeutiques. Il est intéressant de noter que Repligen avait elle-même obtenu le RG3039 d'un accord de licence avec Families of SMA, une association de patients dans l'amyotrophie spinal qui avait financé et dirigé les études précliniques du RG3039 pour environ \$13M.

On se retrouve ici dans un schéma modèle entre association de patient/laboratoire publique puis biotech puis big-pharma. [74]





Étude préclinique

Étude de phase I

Fin du développement

Commercialisation

*Structure du deal*

**Upfront** : \$5 millions / **Milestones** : \$65 millions (Répartition 7% - 93%) [74]

**Santhera Pharmaceuticals / Polyphor**

2018. Santhera obtient droits mondiaux exclusifs de POL6014 un inhibiteur sélectif de l'elastase des polynucléaires neutrophiles pour le traitement de la mucoviscidose et d'autres maladies pulmonaires tel que la bronchiectasie, la carence en alpha-1 antitrypsine ou encore la dyskinésie ciliaire primitive

POL6014 avant le partenariat venait de conclure une étude de phase I avec succès confirmant la bonne tolérance vis-à-vis du médicament ainsi que sa sécurité.

*Structure du deal*

**Upfront** : \$6.5M / **Milestones** \$121M (5% - 95%) [75]

Le paiement de l'upfront s'est fait avec des actions de Santhera Pharmaceuticals a une valeur fixée à CHF 27,2053 (environ \$27,15) par action.

La transaction a eu lieu le 14 février et qu'en janvier le cours de l'action avoisinait les CHF 40.00. Observons le cours de Santhera à l'année 2018 :

*Figure 23* : Cours de l'action de Santhera Pharmaceuticals entre le 1<sup>er</sup> Janvier et le 30 Octobre 2018



Source : Yahoo finance

En sachant que l'upfront de CHF 6.5M a été payé en action, il peut être intéressant de voir comment Polyphor va gérer ses actions Santhera Pharmaceuticals pour valoriser au mieux la transaction. Même si habituellement, lorsque le financement se fait avec des actions les participations sont vues au long terme.

Santhera Pharmaceuticals aura peut-être adopté la stratégie d'échange d'action en sachant qu'elle était potentiellement survalorisée sur le marché boursier. Ou au contraire la chute est peut-être arrivée en raison d'une méfiance des investisseurs dans la transaction.

### **Sobi Novoimmune (emapalumab)**

En Juillet 2018 le laboratoire international spécialisé en maladie rare Sobi est entré dans un accord de licence avec Novimmune pour acquérir les droits mondiaux de l'emapalumab dans la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) primaire. [76]

L'emapalumab correspond aux attentes de SOBI de générer des ventes rapidement avec une commercialisation attendue en 2019. Sobi doit en effet anticiper une perte de revenus liée à l'arrivée sur le marché de l'hémophilie de l'emicizumab commercialisé par Roche-Chugai.

Ce dernier représente un concurrent massif à Elocta, anti-hémophilique de dernière génération commercialisé à partir de 2015. C'est une manière pour le laboratoire de diversifier son portefeuille *d'orphan drugs*, et d'atténuer la dépendance à un produit.

L'emapalumab a des indications supplémentaires possibles en LHH secondaire et en HSCT en cours d'essai clinique, pour sécuriser ces indications supplémentaires, Sobi a signé une lettre d'intention pour un autre potentiel accord de licence.

Au sujet du *fit* stratégique, Sobi dispose déjà du Kineret (Anakinra) en inflammation, les forces de ventes existantes pourront être plus facilement formé à l'information médicale de l'emapalumab néanmoins les prescripteurs sont différents et de nouveaux contacts devront être établis.

#### *Structure du deal Emapalumab* [76]

**Upfront** : total : \$1 500M (cash : \$1 000M / actions Sobi : \$500M) (76%)

**Milestones** : \$470M (24%)

Dans sa quête de croissance dans le traitement des maladies inflammatoires, Sobi a d'ailleurs continué les accords de licence avec un acteur majeur des big-pharma : AstraZeneca [75]. Le produit concerné est le Synagis (pavilizumab) indiqué en prophylaxie contre le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants à haut risque. C'est d'ailleurs le seul produit approuvé dans cette indication et au vu de la taille limitée des patients ciblés cela correspond aux attentes et à la stratégie interne du laboratoire. Néanmoins les droits commerciaux ne seront disponibles que pour les États-Unis, AstraZeneca ayant déjà un accord de licence avec Abbvie en dehors du pays.

#### *Structure du deal Synagis* [77]

**Upfront** : total : \$1 500M (cash : \$1 000M / actions Sobi : \$500M) (76%)

**Milestones** : \$470M (24%)

Sobi veut d'ailleurs sécuriser sa position sur ce marché par un deuxième accord signé pour MEDI8897 qui est encore en phase de développement clinique dans la même indication. Il est intéressant de noter que la considération en cash versée chaque année pour le produit est définie pour la période 2019-2021, laissant potentiellement une sortie au laboratoire en cas d'essais non concluant.

#### *Structure du deal MEDI8897* [77]

**Upfront** : total : \$60M (\$20M par an pendant 3 ans) (17%)

<b>Milestones : \$285M (83%)</b>
----------------------------------

#### **IV. Les méthodes de valorisation**

L'évaluation de la valeur de l'entreprise ou du produit que l'on va acquérir est une étape évidemment indispensable lorsque l'on rentre dans un rapprochement.

Les valorisations seront effectuées des deux côtés et confrontées pour les négociations. Lors d'une valorisation il faut bien comprendre que chaque partie souhaite maximiser sa position et son importance dans la transaction. Un élément clé de considération est l'appréciation de la valeur du deal pour chaque partie. En tenant compte des avantages de la transaction pour notre partenaire on devient plus objectif, et des arguments de négociation peuvent être trouvés plus facilement.

Lors des transactions impliquant des médicaments orphelins, les produits engagés sont souvent à un stade précoce de leur développement et un certain nombre d'outils normalement utilisés ne pourront pas servir à notre valorisation. Les multiples d'entreprise par exemple utilisant l'EBIT ou l'EBITDA seront inutiles car négatifs pour les jeunes biotechs.

Dans un cas de valorisation classique d'une entreprise 2 métriques seront par exemple utilisées pour juger de la bonne santé d'une entreprise voyons comment elles peuvent être utilisées dans le cadre de notre marché :

- La trésorerie et la disponibilité d'argent immédiat au bilan d'une société :
  - Les entreprises concernées dépensent énormément dans les divers projets cliniques et dans la recherche et sont souvent en manque de liquidité, ce n'est pas une métrique pertinente dans le cas d'évaluation des biotech en stade précoce mais sera utilisé pour des entreprises commercialisant des médicaments orphelins déjà bien implantées.
- Le taux de croissance du chiffre d'affaire et du résultat net :
  - Ne générant pas de ventes en l'absence de produit disponible sur le marché ou très peu, la croissance du chiffre d'affaire ne renseignera pas sur l'attractivité de la biotech concernée.

- C'est aussi valable pour le rendement des actifs, ou encore les cash-flow opérationnels.

On pourra utiliser ces données lorsque l'entreprise cible est déjà implantée avec des médicaments commercialisés depuis un certain temps. En revanche pour les entreprises en développement le taux d'endettement pourra être une donnée intéressante pour observer la capacité qu'elle a eu à gérer ses fonds, la charge financière supplémentaire en cas d'acquisition potentielle. Aussi si elle a suscité l'intérêt d'investisseurs lors de levées de fonds, indicateur de qualité et qui devrait alléger la dette nette finale, étant donné que le transfert d'argent se compense par un intéressement en actions.

Les levées de fonds successives constituent d'ailleurs une base solide à la valorisation d'une start-up privée qui n'a pas encore su démontrer sa valeur.

Plusieurs cas peuvent donc être possibles, l'entreprise peut être jeune ou plus établie, l'entreprise peut être publique, c'est-à-dire cotée en bourse, ou privé et appartenir à un plusieurs actionnaires. Cependant l'entreprise est avant tout une personne morale qui n'agit que par son comité exécutif, la recherche à tout prix de la satisfaction de ces actionnaires peut d'ailleurs nuire à l'exécution stratégique.

À l'inverse dans le cadre d'une acquisition ces actionnaires sont parfois obligés d'augmenter leur participation considérablement et l'effet de levier des synergies promises qui peut être sous-évalué sera néfaste à ceux qui financent l'économie de l'entreprise.

## **1 Évaluation de la valeur d'une entreprise de biotechnologie et ses produits**

Pour évaluer une société on distinguera premièrement les 2 grands types d'entreprise, à savoir les entreprises publiques et privées :

### **3.5 Entreprises publiques**

Pour les entreprises publiques il est intéressant d'observer l'évolution du prix de l'action de l'entreprise, l'analyse de son *stock price*. La courbe représentant l'évolution du prix est représentative de l'intéressement actionnarial de la société au cours des années, des conséquences de certaines annonces et des décisions managériales.

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique les cours de bourse sont assez instables lorsqu'on tend vers les sociétés de biotechnologies et particulièrement des médicaments orphelins en raison des hauts risques engagés

Ce sont ces biotechs qui nous intéresseront, car elles sont encore trop jeunes pour avoir démontré une valeur indéniable basée sur une taille de marché, un prix, et des revenus en conséquence. Ces entreprises sont néanmoins spécialisées dans un faible nombre d'aires thérapeutiques et fondent leur valeur sur une technologie plus ou moins éprouvées qu'il conviendra d'étudier lors de l'analyse de potentielles opérations.

Sur le marché français on connaît actuellement une décadence du cours de l'action des biotechs depuis leur introduction en bourse. Le prix IPO est le prix de l'action obtenu après l'entrée en bourse de l'entreprise, les variations en rouge sont les entreprises dont le cours a diminué depuis cette entrée en bourse à la date du 3 Octobre 2018. En utilisant un échantillon de biotechs (tableau 17) françaises introduites en bourse entre début 2014 et fin 2017. Quasiment aucune ne se distingue par un vrai potentiel de commercialisation de produit *late-stage* hormis Advicenne. La confiance des investisseurs est ainsi loin d'être optimale envers les biotechs françaises.

*Tableau 17* : Échantillon de biotechs françaises opérant dans le marché des maladies orphelines et évolution du prix de leur action depuis l'entrée en bourse.

Entreprise	Date IPO	Désignation(s) Orpheline(s)	Prix IPO (€)	Prix au 03/10/18	Market Cap. (M€) 03/10/18	Variation
Genomic Vision	04/04/2014	Non	15,00	1,01	6,22	-93,3%
Oncodesign	04/04/2014	Non	7,34	9,88	67,19	+34,7%
Cerenis Therapeutics	02/04/2015	Oui (2)	12,70	1,84	34,72	-85,5%
OSE Immunotherapeutics	02/04/2015	Non	10,80	3,92	57,48	-63,7%
Sensorion	24/04/2015	Oui (1)	4,54	2,72	35,47	-40,1%
Gensight Biologics	15/07/2016	Oui (2)	8,00	1,77	41,22	-77,9%
Pharnext	22/07/2016	Oui (1)	10,82	9,32	112,18	-13,9%
Lysogene	10/02/2017	Oui (3)	6,80	1,75	21,60	-74,3%
Inventiva	17/02/2017	Oui (3)	8,50	7,60	169,16	-10,6%
Theranexus	03/11/2017	Non	15,50	14,40	44,92	-7,10%
Advicenne	08/12/2017	Oui (1)	14,03	12,52	100,94	-10,8%

Source : Yahoo finance, [50]

Seule l'entreprise Oncodesign observe une augmentation du prix de son action depuis l'IPO. On peut constater par ailleurs que le cours de l'action de Lysogene a chuté d'environ 75% depuis son introduction en bourse le 10 février 2017. Cela ne l'a néanmoins pas empêché d'obtenir un accord de licence avec le laboratoire américain Sarepta Therapeutics, déclaré le 15 octobre 2018, le médicament concerné est le LYS-SAF 302, thérapie génique utilisée à l'essai dans la maladie de Sanfilippo, une mucopolysaccharidose de type III. En figure 24, on observe alors une remontée immédiate du cours de bourse, ce rebond n'a cependant pas duré et l'action a rechuté peu de temps après caractéristique d'un effet d'annonce.

*Figure 24* : Cours de l'action de Lysogene entre le 24 avril et le 24 Octobre 2018



Source : Yahoo finance

### 3.6 Entreprises publiques et privées

La valorisation d'une entreprise biotechnologique reste assez similaire à l'évaluation d'une entreprise classique exception faite de la force des clients dans cette évaluation, les clients finaux de l'industrie pharmaceutique sont les médecins, la valeur qu'ils trouveront dans telle ou telle entreprise réside dans les essais cliniques et l'efficacité du médicament, lorsque la valorisation se fait précocement le médicament n'a pas encore prouvé sa valeur auprès des

payeurs et le manager devra se faire sa propre évaluation, sur le biais du potentiel clinique, de la taille du marché concerné et de la satisfaction des besoins médicaux des patients.

La valorisation de l'entreprise se base sur sa propension à générer des revenus immédiatement, à court terme, mais aussi sur sa capacité à assurer un avenir pérenne à son activité, dans ce second cas il est indispensable d'évaluer les risques potentiels de son département de recherche et développement aussi appelé *pipeline*.

### 3.6.1 Les multiples comparables

La méthode des multiples comparables est une analyse qui consiste à identifier dans un premier temps des produits, entreprises ou projets similaires à ceux que l'on souhaite analyser et d'ensuite déterminer la valeur de marché de ces derniers sur la base des opérations observées pour les produits, entreprises ou projet similaires.

Les multiples analysés dans notre intérêt sont des multiples d'entreprises, ils sont différents des multiples des capitaux propres (*equity multiple*) utilisés par les investisseurs acquérant des positions minoritaires sur des entreprises cotées en bourse.

Les multiples comparables sont les méthodes de valorisation les plus « faciles » à mettre en place en raison de la simplicité des calculs, néanmoins la difficulté de cette méthode est de trouver suffisamment de transactions/d'entreprises comparables à nos projets pour que l'analyse devienne significative mais aussi de trouver ces valeurs sur des transactions récentes pour être dans l'ère du temps et avec des produits similaires aux nôtres.

#### 3.6.1.1 Multiples de valeur d'entreprise

Lorsque l'entreprise est cotée en bourse et suffisamment bien établie sur le marché pour disposer d'un EBITDA et/ou d'un EBIT positif et significatif on pourra répertorier les multiples de valeur d'entreprise inhérent à cette entreprise. Un grand nombre d'entreprise de médicaments orphelin en stade précoce ne pourront donc pas être évaluées grâce à cette méthode.

Une fois les multiples pertinents obtenus on pourra les appliquer à l'EBIT, l'EBITDA ou le chiffre d'affaire réalisé par une entreprise privée pour établir une valeur théorique d'une



entreprise privée de même taille. Dans le tableau 18 on retrouve des exemples d'entreprise de médicaments orphelins publiques de diverses tailles et leurs multiples correspondant.

*Tableau 18* : Multiples de valeur d'entreprise de trois acteurs du marché des médicaments orphelins.

Entreprise	Market cap. (\$M)	TEV (\$M)	Revenus (\$M)	EBITDA (\$M)	EBIT (\$M)	TEV <sub>6</sub> / Revenus	TEV/ EBITDA	TEV/ EBIT
Alexion Pharma	\$25 903	\$27 552	\$3 912	\$1 886	\$1 403	7,0x	14,6x	19,6x
Jazz Pharma	\$8 553	\$9 080	\$1 851	\$903	\$680	4,9x	10,1x	13,4x
Vertex Pharma	\$42 060	\$39 620	\$ 2829	\$863	\$793	14,0x	45,9x	49,9x

*Source Capital IQ*

TEV = market capitaization + toutes dettes – trésorerie – investissements

Cela peut permettre d'évaluer si une entreprise est surcotée sur les marchés ou si les investisseurs ont une forte confiance dans l'avenir de la société une fois que les projets dans le pipeline sont analysés. On peut constater que Vertex Pharmaceuticals est très largement valorisée sur le marché boursier. Une attention toute particulière devra être portée à son cours qui peut continuer à grimper. Un multiple d'environ 5,0x pourra être appliqué à une entreprise privée qui génère des revenus importants et qui a des projets en développement comparativement à Jazz Pharmacauticals.

### *3.6.1.2 Multiples de transaction*

Les multiples de transaction utilisent le même principe que les multiples d'entreprise en remplaçant la TEV par la TV = Transaction Value : valeur de la transaction.

Un inconvénient majeur est que l'on va estimer la valorisation faite par quelque d'autre comme correct, cela peut être pratique, mais aussi trompeur en raison de la différence systématique qu'il existe entre chaque négociation. Chaque transaction est unique et l'objet d'un accord entre deux parties.

---

<sup>6</sup> TEV = Total enterprise value = valeur totale de l'entreprise

Les comparables multiples sont plus des indicatifs de négociation qu'une valorisation à proprement parlé, néanmoins leur facilité de mise en œuvre permet d'ajouter une corde à notre arc lorsque l'on va estimer une acquisition. Voyons quelques exemples de multiples comparables pour des entreprises privées et publiques.

*Tableau 19* : Multiples de transaction pour six acquisitions d'entreprise de médicaments orphelins.

Année	Acquéreur	Cible	TV (\$M)	TV/Revenus	TV/EBIT	TV/EBITDA
2007	Recordati	Orphan Europe	135,0	3,4x	17,8x	-
2007	Sigma Pharmaceuticals	Orphan Australia	130,0	3,3x	-	10,0x
2016	Johnson & Johnson	Actelion Pharma	29 853	12,2x	35,6x	32,2x
2017	Clinigen Group	Quantum Pharma	163,1	1,7x	24,4x	55,5x
2017	Shire	Baxalta	36 220	5,7x	19,1x	16,7x
2018	Sanofi	Bioverativ	11 474	9,4x	23,7x	23,2x

Sources : Capital IQ, [78], [79]

On constate que sur notre échantillon, aucune tendance ne se dégage, si les ratios sont plus faibles pour les petites transactions c'est aussi parce que les acquéreurs ne payent pas pour des projets importants dans *le pipeline* chez leur cible contrairement à Johnson & Johnson qui surpaye pour Actelion en vue de nouveaux produits à commercialiser.

### 3.6.1.3 La prime de contrôle

La prime de contrôle, ou *premium* est un autre « multiple » de transaction que l'on peut observer mais uniquement pour un rachat d'une entreprise cotée en bourse. Le premium représente l'écart entre le prix par action proposé par l'acquéreur et le prix réel de l'action sur le marché boursier. Cela peut être un indicatif des pratiques du secteur. Lorsque plusieurs acteurs sont candidat au rachat d'une entreprise les montants peuvent rapidement flamber, il est important que l'acquéreur reste lucide sur la valeur réelle de l'entreprise et les primes de contrôle pratiquées. Il faut éviter de tomber dans « la malédiction du vainqueur » propre à des entreprises qui ont surpayé une acquisition qui à la base était intéressante mais qui a pu flamber. [54]

Selon Max Nissen, entre 2017 et 2018 le *premium* observé pour les transactions de plus de \$150,0M impliquant des entreprises de biotechnologie était en moyenne de 87,73%. [67] C'est

un *premium* considérable par rapport à ceux observés dans d'autres industries qui sont généralement plus de l'ordre de 20 à 35%. Notamment le secteur pharmaceutique qui est de l'ordre de 30 à 35% selon les régions [80], [81]. Dans ce cas de figure on peut être sûr qu'un grand nombre de ces transactions auront été survalorisées.

Ces *premiums* sont sujets à des variations et il est bon de redéfinir ses objectifs non seulement en fonction des pratiques dans notre secteur mais aussi de temporiser l'escalade croissante des prix proposés en s'alignant sur d'autres secteurs peut-être moins risqués mais aussi moins profitables.

*Tableau 20* : Premium proposé aux actionnaires pour six acquisitions d'entreprises publiques de médicaments orphelins.

Année	Acquéreur	Cible	TV (\$M)	Prix proposé par action (\$)	Premium
2015	Horizon Pharma	Hyperion Therapeutics	1 100,0	46,0	35%
2016	Horizon Pharma	Raptor Pharmaceutical	800	9,0	21%
2016	Johnson & Johnson	Actelion Pharma	29 853	280,0	23%
2017	Shire	Baxalta	36 220	45,6	38%
2018	Novartis	AveXis	8 696	218	88%
2018	Alexion Pharmaceuticals	Wilson Therapeutics	855	25,7	70%

Sources: Capital IQ, [67]

### 3.6.2 Les flux de trésorerie actualisés ou *discounted cash flows* (DCF)

Cette méthode de valorisation détermine la valeur d'un médicament en estimant les flux monétaires que ce dernier va générer une fois qu'il sera arrivé sur le marché. La méthode est qualifiée d'intrinsèque et valorisera l'entreprise et ses produits sur des critères qui leurs sont propres uniquement, en opposition avec la méthode des multiples comparables qui est extrinsèque.

Les *cash flows* ou *free cash flows* (FCF) correspond à la somme des flux de trésorerie que pourra générer l'entreprise. On estimera ainsi sa valeur à travers des critères explicites d'investissement, de croissance, et de rentabilité. On en déduit la valeur actuelle potentielle

grâce au taux d'actualisation : le *discount rate* ou *WACC : Weighted Average Cost of Capital*. Avec ce taux d'actualisation, on dévalue l'argent généré dans le futur à travers l'inflation et les indemnités que cet argent pourrait générer s'il il avait été placé en investissements.

En additionnant les FCF de la période étudiée et en leur attribuant un discount rate on obtient la valeur actuelle nette du produit ou *Net present value* (NPV).

### 3.6.2.1 Le discount rate

Le discount rate traduit la « valeur temps de l'argent » ou en anglais *time value of money* un principe selon lequel l'argent que l'on reçoit aujourd'hui vaut plus que la même somme reçue plus tard car il peut être investi. Il traduit aussi le risque de ne pas revoir son argent lorsque le placement n'est pas garanti.

En souhaitant être précis le *discount rate* peut-être déterminé par le WACC (*weighted average cost of capital*) traduit en français par le coût moyen pondéré du capital, propre à l'entreprise. Le coût du capital est l'équilibre entre le coût des capitaux propres (*cost of equity*) et le coût de la dette. Néanmoins le WACC est difficile à évaluer pour les biotechs/start-up et surtout les entreprises privées. [82]

Le discount rate utilisé est dépendant du secteur concerné, et peut aussi être déterminé plus facilement grâce à des sites spécialisés qui fournissent directement des estimations. Le discount rate peut aller de 30 à 90% selon la complexité du marché, du produit et de la phase de développement évaluée pour le produit. Le groupe d'analyste Venture Valuation propose un étalonnage des *discount rates* du domaine des biotechnologies.

*Tableau 21* : Étalonage des *discount rates* pratiqués dans le domaine des biotechs [83]

Stade de l'entreprise	Phase de développement	Discount rate
Stade 1 : Screening	Molécules principales	70 - 90%
Stade 2 : Start-up	Études pré-cliniques	50 - 70%
Stade 3 : Biotech	Étude de phase I	40 - 60%
Stade 4 : Biotech	Étude de phase II	35 - 50%
Stade 5 : Biotech	Étude de phase III	30 – 40%

La méthode juge l'attractivité de l'entreprise par son potentiel futur bien plus que par son passé ou son présent ce qui est bien adapté à nos besoins dans l'évaluation de biotechs néanmoins

l'absence des considérations d'échec ou de succès des essais cliniques, et le repositionnement des investissements peut laisser la méthode en décalage par rapport à la réalité.

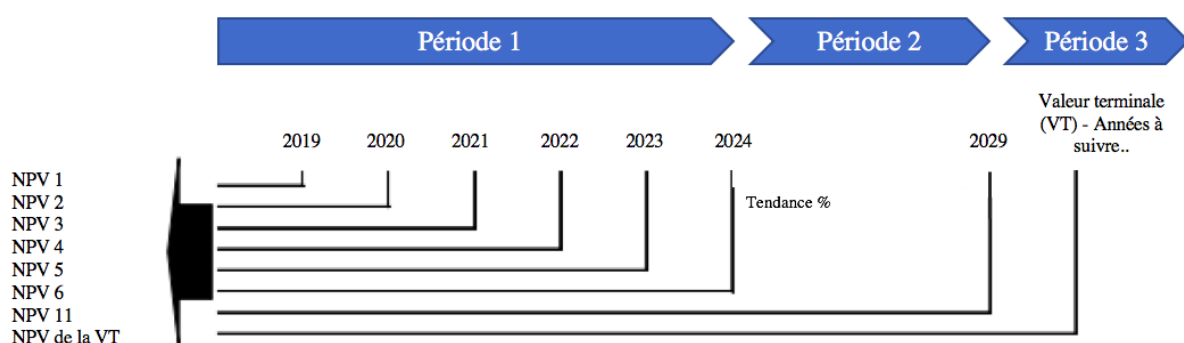
### 3.6.2.2 Périodes d'étude

On ne peut pas estimer les cash-flow de manière détaillée pour un très grand nombre d'année ce serait présomptueux et trop hypothétique ainsi on découpe notre prévision (*forecast*) en 3 périodes :

- **1<sup>ère</sup> période** : elle correspond aux 5 premières années de notre *forecast*, l'évaluation sera précise et détaillée pour minimiser les biais.
- **2<sup>ème</sup> période** correspond aux 5 années suivantes, on utilisera moins de détails et on s'appuiera sur les valeurs obtenues sur notre première période en appliquant des tendances de ventes croissantes ou décroissantes liées à de nouveaux concurrents ou au contraire à une incidence de la maladie plus importante
- **3<sup>ème</sup> période** correspond à la valeur terminale de notre DCF, ce sera un seul calcul qui permettra de clore nos prévisions.

Des ajustements sont possibles selon les méthodes en diminuant, ou en augmentant la durée des périodes ou encore en utilisant que 2 périodes et ne pas appliquer de valeur terminale

*Figure 25* : Les périodes d'étude de la méthode DCF



### 3.6.2.3 Comment faire varier les flux de trésorerie actualisés ?

#### 1) Avec le taux d'actualisation

- Comme vu précédemment le taux d'actualisation ou discount rate a une importance toute particulière dans la méthode DCF puisqu'il conditionnera tout le résultat de la méthode une fois les *free cash-flows* déterminés.

#### 2) Avec la valeur terminale

- Son importance n'est pas à sous-estimer. Le calcul se fait par :

$$\text{Valeur Terminale} = \frac{nFCF}{(d - g)}$$

Avec d = discount rate (WACC) et g = growth rate (taux de croissance à long-terme de l'industrie)

et:

$$nFCF = FCF_t * (1 + g)$$

- Si c'est un secteur en croissance on impliquera une inflation naturelle. Dans le monde pharmaceutique c'est généralement 2 ou 3%, désormais on utilise plus trop de % de croissance pour cette valeur terminale à cause de l'incertitude et des conséquences importants qu'une erreur apporterait (nouveaux compétiteurs, traitement curatif, thérapie géniques, génériques)

#### 3) Avec les marges opérationnelles

- La marge opérationnelle indique la performance économique de l'entreprise sans les éléments d'imposition, de résultat financier ou d'événements exceptionnels. Elle est particulièrement utile pour voir la viabilité à long terme de l'entreprise en ne prenant en compte que les produits
- Dans la méthode DCF on estime les futurs marges opérationnelles, dans le domaine des biotechnologies les marges opérationnelles sont d'environ 35% ou en tout cas supérieures à 30%

#### 4) Avec la croissance des ventes

- La croissance des ventes qui augmente les cash-flows générés d'année en année est également difficile à prévoir, dans notre cas des maladies orphelines très peu ou pas de compétiteurs seront présents dans notre indication, en cas de fixation d'un prix raisonnable qui garantit un bon *patient access*, la part de l'indication couverte par

notre produit atteindra rapidement plus de 60%. Ce qui implique une croissance des ventes très importantes bien plus que les 3 à 6% communément admis dans les domaines pharmaceutiques et biotechnologiques.

#### 3.6.2.4 Objections liées à la méthode DCF appliquée aux biotechs

Le manque de données sur le passé du produit conduit à une prédiction des futures cash flows avec une imprécision assez importante. Par ailleurs les éléments de marché et le manque de molécules comparables dans les médicaments orphelines empêche les évaluateurs de corriger avec précision le potentiel d'un actif.

Enfin la binarité du modèle ne prend pas en compte le changement du risque lorsque l'on passe une phase clinique ainsi le discount rate utilisé est très imprécis et peut sous-évaluer la valeur lors d'un potentiel accomplissement d'une étude clinique ou au contraire surévaluer si la complexité de l'accès au marché n'est pas prise en compte. [82]

#### 3.6.2.5 Top 20 des médicaments orphelins avec la meilleure NPV

Evaluate Pharma dans son *Orphan report 2018* a utilisé le calcul des NPV (= valeur nette actuelle), qui est inhérent à la méthode DCF, pour déterminer les molécules les plus intéressantes aujourd'hui avec une projection jusqu'à 2024. Ce qui est d'autant plus intéressant c'est la stratégie de développement correspondant à chaque médicament. On constate onze développements internes, avec des entreprises qui ne sont pas forcément les plus développées, ces entreprises peuvent être des cibles potentielles pour partager une action opérationnelle et les charges, risques et bénéfices.

*Tableau 22* : Top 20 des plus grosses NPV de médicaments orphelins dans le monde par projection des ventes en 2024 [42]

Rg.	Produit	Entreprise	Phase Clinique	Ventes (\$M) 2024	NPV (\$M)	Stratégie
1	Lanadelumab	Shire	Filed	1569	<b>7480</b>	Acquisition d'entreprise
2	AVXS-101	AveXis	Phase III	1788	<b>5548</b>	Interne
3	Luspatercept	Celgene	Phase III	1168	<b>5053</b>	In-licensing

4	LentiGlobin	Bluebird bio	Phase III	1615	<b>4749</b>	Interne
5	Valococtogen Roxaparvovec	BioMarin Pharmaceutical	Phase III	1318	<b>4576</b>	In-licensing
6	Patisiran	Alnylam Pharmaceuticals	Filed	1308	<b>4477</b>	Interne
7	Encorafenib	Array Biopharma	Filed	825	<b>3450</b>	Acquisition de produit
8	MultiStem	Athersys	Phase III	1852	<b>3400</b>	Interne
9	Nuthrax	Emergent BioSolutions	Phase III	1102	<b>2881</b>	Interne
10	Gilteritinib	Astellas Pharma	Phase III	905	<b>2788</b>	In-licensing
11	Polatuzmab Vedotin	Roche	Phase III	520	<b>2632</b>	Interne
12	AndexXa	Portola Pharmaceuticals	Filed	720	<b>2316</b>	Interne
13	Selinexor	Karyopharm Therapeutics	Phase III	970	<b>2315</b>	Acquisition d'entreprise
14	Larotrectinib	Loxo Oncology	Filed	694	<b>2299</b>	In-licensing
15	ABL001	Novartis	Phase III	495	<b>2286</b>	Interne
16	Rapastinel	Allergan	Phase III	676	<b>2282</b>	Acquisition d'entreprise
17	Ivosidenib	Agios Pharmaceuticals	Filed	757	<b>2119</b>	Interne
18	Fedratinib	Celgene	Phase III	460	<b>2013</b>	Acquisition d'entreprise
19	Vosoritide	BioMarin Pharmaceuticals	Phase III	627	<b>1936</b>	Interne
20	Binimetinib	Array Biopharma	Filed	542	<b>1931</b>	Interne

1. Filed = soumis aux autorités

En raison de l'imprécision fréquente des méthodes traditionnelles qui sont encore largement pratiquées, des méthodes plus techniques sont développées dont on introduira les principes sans



l'appliquer à notre marché. Il peut s'agir de la simulation de Monte-Carlo ou dans une méthodologie encore plus complexe l'analyse des options réelles.

### 3.6.3 La méthode de Monte-Carlo

La simulation de Monte Carlo est un outil permettant de considérer toutes les combinaisons possibles d'événements, en déterminant la probabilité de certains résultats et leurs valeurs connexes.

Dans cette simulation, les gains potentiels sont analysés en fonction de la probabilité statistique de certains résultats clés. Des fourchettes d'estimations sont établies pour les divers facteurs qui influent sur la valeur, notamment la taille du marché, les dépenses en immobilisations, les prix des produits, les droits de fabrication, l'environnement économique, le délai de commercialisation, l'existence du marché, etc. [84]

Lorsque les variables significatives ont été identifiées, les distributions de probabilité doivent être déterminées. Une simulation informatique est ensuite utilisée pour prédire les résultats en fonction des changements simultanés des variables.

La méthode de Monte Carlo est le plus souvent utilisée en conjonction avec l'application d'une approche fondée sur le revenu pour évaluer les actifs de propriété intellectuelle à un stade précoce. Comparativement à un modèle DCF traditionnel qui génère une seule valeur actualisée nette ("NPV"), le modèle de Monte Carlo donne à l'utilisateur la souplesse nécessaire pour attribuer diverses distributions de probabilité aux hypothèses clés et effectuer un grand nombre d'essais pour déterminer une distribution des NPV en fonction de la variabilité attribuée aux hypothèses clés. Ce faisant, les utilisateurs du modèle sont en mesure de mieux tenir compte de l'incertitude inhérente à la prévision de la valeur future des hypothèses clés et, par conséquent, d'examiner de façon plus globale la valeur potentielle des actifs. [85]

En d'autres termes la méthode de Monte-Carlo applique un *success rate* (taux de succès) à des étapes clés en termes d'investissement et de continuation du projet en plus d'appliquer un discount rate comme dans la méthode DCF.

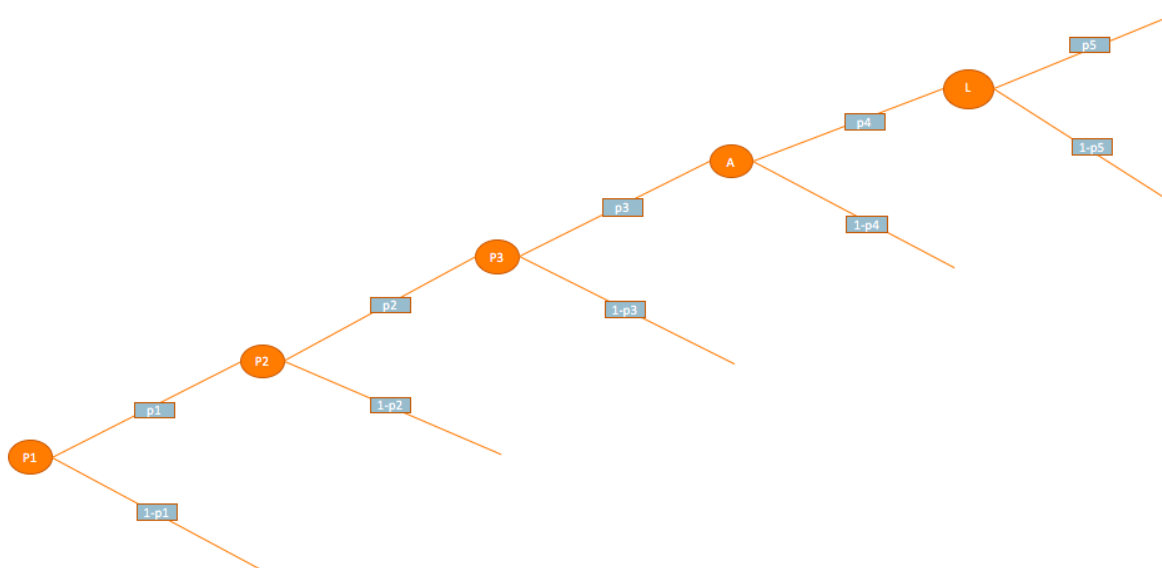
Ces *success rates* seront étudiés dans un arbre de décision représentant le parcours du médicament et une visualisation pratique des investissements.

### 3.6.3.1 Les arbres de décision

Les arbres de décisions sont des outils développés par les analystes afin de modéliser et de visualiser les différentes situations où il existe plusieurs options ultérieures avec des facteurs d'incertitude différents. [86]

Dans le domaine pharmaceutique on peut représenter par exemple le développement clinique d'un médicament et les étapes franchies par un arbre de décision, la décision de continuer d'investir de l'argent se posera alors à chaque maillon de l'arbre. Les probabilités de succès et les coûts associés sont évalués selon les secteurs, selon les critères d'efficacité retenues etc. On note sur l'arbre en figure 26 plusieurs étapes et probabilités.

*Figure 26* : Représentation d'un arbre décisionnel dans la méthode de Monte-Carlo



Le cercle P1 représente la phase I du médicament, P2 et P3 les phases suivantes, 1 représente l'approbation de la molécule par les autorités, et L le lancement du médicament dans le pays ou dans la région. A chaque point clé de son développement la transition vers une nouvelle étape est traduite par la probabilité  $p$  de sa réussite. La gestion du risque est alors calculée selon les investissements corrélés à ces points et les risques évalués.

### 3.6.4 L'approche des options réelles (*Real Option Analysis*)

On distingue 2 options dans l'univers du business, pharmaceutique ou autres, les options financières et les options réelles. Les options financières sont déterminées sur la base d'un cours boursier et d'actifs financiers. Tandis que les options réelles sont des options pour un projet réel, actif concret avec une rentabilité potentielle à long terme.

L'option est liée à la condition d'incertitude de la valeur d'un actif réel, le projet nécessiterait un certain investissement et l'option d'investir dans un projet potentiellement rentable est valorisable. L'analyse des options réelles est une méthodologie permettant d'évaluer, de gérer de manière optimale et de valoriser correctement les projets à haut risque et à forte rémunération. Cette analyse peut [87] :

- Prendre en compte explicitement des risques et du potentiel stratégique des projets
- Identifier les décisions optimales pour minimiser les risques et maximiser le potentiel stratégique, contrairement aux modèles traditionnels de DCF qui n'incorporent pas d'analyse décisionnelle.
- Faire varier les hypothèses d'investissement au cours du temps passé

L'approche fondée sur les options réelles prévoit la possibilité d'augmenter, de reporter, de réaffecter un investissement et offre une plus grande souplesse pour compléter judicieusement les approches traditionnelles. En plus du modèle de flux de trésorerie actualisés, qui ne tient pas compte de la volatilité et des délais de l'investissement [88] ou de la méthode des comparables qui en étant extrinsèque ne traduit aucune certitude des valeurs.

Sur les bases du travail de Bruner (2004) Frederik Schmachtenberg distingue trois catégories d'option différentes [89] :

- L'option de croissance : le droit de faire des investissements futurs et la possibilité d'explorer d'autres marchés à l'avenir comme de nouvelles indications potentielles.
- L'option de flexibilité : le droit de changer d'investissement selon le jalonnement de réussite des différentes études cliniques, ce qui permet d'exploiter les actifs acquis de différentes manières dans des scénarios futurs alternatifs.

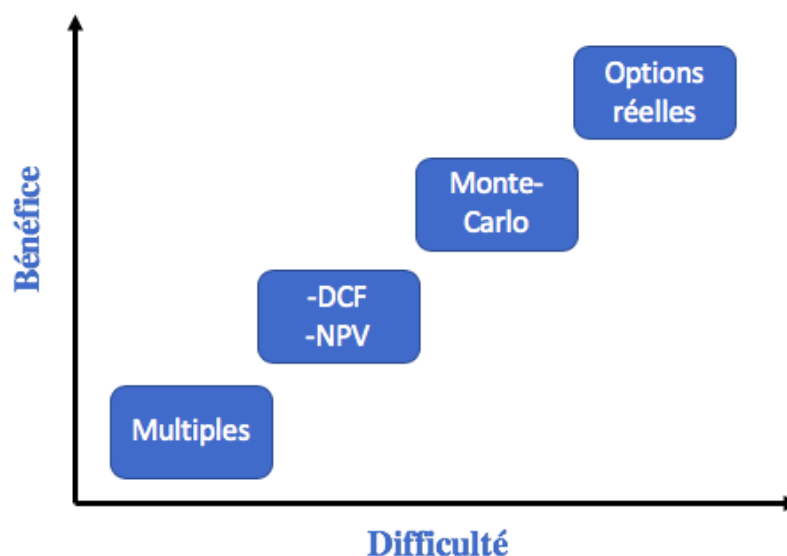
- L'option de session : le droit de vendre ou de liquider à l'avenir, ce qui atténue le risque en permettant à une entreprise d'acquiescer " tout ou partie d'une acquisition dans l'avenir.

Les options de croissance sont particulièrement utiles dans des secteurs comme celui des biotechnologies, où la demande future pourrait augmenter de façon très importante, mais où les risques et les incertitudes technologiques sont également considérables. [90]

L'analyse en options réelles permet en effet de prendre en compte la flexibilité des décisions managériales dans leurs actions suite à l'issue et aux étapes intermédiaires des projets. Ces derniers ajustent l'incertitude des investissements en intervenant au fur et à mesure du déroulement du projet. Par exemple si au cours des essais cliniques d'un médicament orphelin on découvre que le médicament pourrait être utilisé dans une maladie proche.

Les experts financiers s'attendaient à ce que ce type d'analyse prenne la place des valorisations traditionnelles telles que la méthode DCF mais selon différentes études, l'analyse en options réelles n'est en pratique que rarement utilisée. Selon Ernesto ME, les principales raisons mentionnées par ces études sont notamment : « la complexité des différentes approches, le manque de réalisme vis-à-vis des spécificités des entreprises et de leurs projets et le manque d'intuitivité de l'outil. » [91]

*Figure 27* : Relation entre le bénéfice et la difficulté des différentes méthodes de valorisation [80]



## CONCLUSION

---

L'objectif de cette thèse était double, d'une part on souhaitait analyser l'environnement des médicaments orphelins dans l'industrie pharmaceutique. Et d'autre part voir comment les acteurs industriels développent des opérations de croissance externe dans ce milieu.

Pour commencer, d'un point de vue médical nous avons pu constater que le développement de médicament orphelin était en rupture avec ce que l'industrie pharmaceutique a pu faire jusqu'à présent. Les nouvelles méthodes d'immunothérapie ou de thérapie génique offrent aux laboratoires des occasions de soigner des pathologies encore inexplorées. Ces développements peuvent s'avérer challengeant d'un point de vue d'accès au marché, de par la nouveauté des technologies mais aussi en raison du nombre restreint de patients adressables.

Lorsque l'on considérera un rachat il est indispensable d'étudier immédiatement les stratégies d'accès au marché, qui grâce aux méthodes modernes d'étude coût-efficacité ou de justification par des modèles d'HTA (*health technology assessment*), pourront assurer une valorisation du médicament auprès des autorités.

Nous avons aussi vu que ces autorités nationales peuvent être asymétriques dans leurs approbations et leurs fixations de prix, chaque pays devra être appréhendé en conséquence selon ses sensibilités et ses modes de *pricing* et de remboursement. Par ailleurs la complexité physiopathologique des maladies et l'urgence thérapeutique impliquée conduisent les industries pharmaceutiques à l'adaptation du design des études cliniques. Il est nécessaire de bien comprendre les objectifs des traitements et les attentes des patients. Ceci pourra être facilité par un dialogue précoce avec les associations de patient et les payeurs nationaux. Certains critères de différenciation du médicament pourront nous renseigner sur la flexibilité du *pricing* de notre médicament.

L'EMA et la FDA ont d'ailleurs bien compris les objectifs éthiques du traitement des maladies rares et proposent de nombreux avantages liés à la désignation de médicament orphelin comme l'exclusivité commerciale de dix ans ou une aide à mieux comprendre ce que les agences souhaitent voir pour approuver le médicament.

Le marché des médicament orphelins est très hétérogène, la majorité des revenus est généré par peu de molécules et les produits sont fortement divisés entre petites et grandes entreprises, avec en Europe, 105 médicaments orphelins commercialisés pour 71 laboratoires. Cela peut laisser

place à nombre de possibilités de partenariat ou de transaction. Cependant l'oncologie y a une place prépondérante, les traitements avec le plus de potentiel y sont développés et le grand nombre de projets en cours dans le myélome multiple ou les gliomes risque d'engendrer un embouteillage à la sortie.

D'autre part, au sujet des méthodes de croissance externe pratiquées, on constate que l'accord de distribution pourra être pratiqué pour une mise en place facile de l'internationalisation et que la co-promotion pourra être utilisée pour des médicaments orphelins avec plusieurs prescripteurs. Pour ce qui est de l'acquisition les risques d'échec impliqués lorsque le médicament est en développement conduisent les entreprises à favoriser un rachat lorsque celle-ci est bien établie ou du moins que le médicament principal est commercialisé.

La méthode de croissance externe préférée dans les médicaments orphelins reste l'accord de licence pour le partage de risque et la flexibilité qu'il propose. L'accord de licence permet d'acquérir des droits pour les médicaments expérimentaux qui nous intéressent, en s'affranchissant des problèmes ou des technologies non désirées d'une autre compagnie. Nous avons pu étudier les différentes structures entre upfront, milestones et royalties, qui sont au cœur des négociations des dirigeants et constater une augmentation de 30% de la part de l'upfront entre la phase III et la commercialisation d'un médicament orphelin.

L'objectif principal des stratégies de croissance externe dans ce marché est la diversification des indications que l'on souhaite traiter, et le plus souvent en restant au sein d'un même domaine thérapeutique. Ces entreprises peuvent engager des processus de spécialisation dans les marchés niches comme ont pu le faire Swedish-Orphan Biovitrum et Jazz Pharmaceutical afin d'acquérir une notoriété opérationnelle et multiplier les transactions pour se développer.

Enfin d'un point de vue valorisation, il est difficile de délimiter les méthodes pratiquées car elles sont ultra-dépendantes des caractéristiques de la cible. De plus plusieurs facteurs de valeur non-financiers sont à étudier, comme la réputation du partenaire ou le type de la molécule. L'efficacité clinique du médicament étudié et sa faisabilité à l'échelle industrielle restent les éléments clés d'une bonne opération dans ce marché.

Pour une entreprise publique le cours de bourse et les primes de contrôles pratiquées sont les éléments les plus faciles à obtenir et sont de très bons indicateurs. Pour une entreprise privée, cette dernière peut être bien implantée avec peu de R&D et commercialiser des médicaments orphelins, ou à l'inverse être une biotech jeune qui ne génère aucun revenu, mais qui a deux ou trois projets en développement. Dans le premier cas une méthode traditionnelle des *discounted*

*cash-flows* pourra être bien adaptée, dans le second on préférera s'orienter sur des valorisations plus techniques telles que la simulation de Monte-Carlo ou l'analyse des options réelles.

Pour aller plus loin dans la valorisation il serait intéressant d'appliquer en pratique ces deux méthodes à une biotech réelle, d'intérêt clinique important, et opérant dans le marché des médicaments orphelins.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Centre national de ressources textuelles et lexicales (2012), Définitions lexicographiques et étymologiques de « stratégie » du Trésor de la langue française informatisé.
2. Sharma et al. (2010), Orphan drug: Development trends and strategies, J Pharm Bioallied Sci. 2010 Oct-Dec; 2(4): 290–299, doi : [10.4103/0975-7406.72128]
3. GBI Research. (2017), Niche is the new normal: the growth of the orphan drugs market, Pharmaceutical Technology, <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/commentniche-is-the-new-normal-the-growth-of-the-orphan-drugs-market-5852851/>
4. FDA. (2018), “Developing products for rare disease & conditions”, [www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/default.htm](http://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/default.htm).
5. EMA. (2018), “Development of medicines for rare diseases”, [www.ema.europa.eu/news/development-medicines-rare-diseases](http://www.ema.europa.eu/news/development-medicines-rare-diseases).
6. NCI Dictionary of Cancer Terms. (2018), Definition of Immunotherapy, [www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immunotherapy](http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immunotherapy).
7. Institut National du Cancer. (2017), Immunothérapie : mode d’action, <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
8. Personalized Medicine Coalition. (2015), Progress Report “Personalized Medicine at FDA”.
9. EMA. (2018), Summary of Product Characteristics Cryvista, [www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf).
10. EMA. (2018), Summary of Product Characteristics Bavencio, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf).
11. Ortho-prep. (2011), Les maladies monogéniques et multifactorielles, overblog, <http://orthoprep.over-blog.com/article-les-maladies-monogeniques-et-multifactorielles-77673500.html>
12. Ferec, C. (2011), La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique, Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale.
13. Gennery, A. (2012), Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase, orphanet, [www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=277](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=277).
14. Warner, E. (2017), Goodbye Glybera! The world’s first gene therapy will be withdrawn, Labiotech, <https://labiotech.eu/medical/unique-glybera-marketing-withdrawn/>
15. LEEM, les procédures d’enregistrement d’un médicament en Europe, Chapitre 4 la réglementation du médicament, <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>



16. EMA. (2018) Prime : priority medicines, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>.
17. Eurordis. (2009) Orphan medicines regulation, <https://www.eurordis.org/content/promoting-orphan-drug-development>
18. EMA. (2018) Orphan Designation : overview, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
19. European Commission (2018), Horizon 2020 – Work program 2018-2020, 8. Health, demographic, change and wellbeing [http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/main/h2020-wp1820-health\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/main/h2020-wp1820-health_en.pdf).
20. Hall, KA et al. (2014), The current status of orphan drug development in Europe and the US Intractable Rare Dis Res. 2014 Feb; 3(1): 1–7. doi: 10.5582/irdr.3.1.
21. Giannuzzi, V. (2017), Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen, Orphanet journal of rare diseases 12:64.
22. EMA Committee for Orphan Medicinal Products (2016), Recommendation for removal of orphan designation at the time of marketing authorisation – Emplixi (elotuzumab) for the treatment of multiple myeloma.
23. Sheppard, J. (2012), Adaptive clinical trials in orphan drug development, Liftstream, [https://www.liftstream.com/blog/adaptive-clinical-trials-in-orphan-drug-development/#.W\\_1dsS3Mz\\_Q](https://www.liftstream.com/blog/adaptive-clinical-trials-in-orphan-drug-development/#.W_1dsS3Mz_Q)
24. FDA Center for Drug Evaluation and Research (2015), Rare diseases: common issues in drug development, guidance for industry. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm458485.pdf>
25. Phan H. (2017), Rare diseases require unique approaches in clinical trial design, clinical leader, [www.clinicalleader.com/doc/rare-diseases-require-unique-approaches-in-clinical-trial-design-0001](http://www.clinicalleader.com/doc/rare-diseases-require-unique-approaches-in-clinical-trial-design-0001).
26. Berdud M et al. (2018), Establishing a Reasonable Price for an Orphan Drug. OHE Research Paper 18/05, London: Office of Health Economics.
27. Logviss et al. (2018) Characteristic of clinical trials in rare vs common diseases: A register-based Latvian study. PLoS ONE 13(4): e0194494.
28. Kesselheim et al. (2011) Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer. *JAMA*. 2011;305(22):2320–2326. doi:10.1001/jama.2011.769.
29. Dooms M. (2017) From promising molecules to orphan drugs: Early clinical drug development, Intractable Rare Dis Res. 2017 Feb;6(1):29-34. doi: 10.5582/irdr.2016.01094.
30. Stevens A. (2017) The future of orphan drugs in Europe, GlobalData, GDHC1445EI.
31. FDA (2018) Fast track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review, <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/default.htm>.
32. Wong, CH. (2018), Estimation of clinical trial success rates and related parameters, *Biostatistics* (2018) 00, 00, pp. 1–14 doi:10.1093/biostatistics/kxx069

33. Mincarone, P et al. (2017), Reimbursed price of orphan drugs: current strategies and potential improvements, *Public Health Genomics* 2017;20:1-8, <https://doi.org/10.1159/000464100>
34. Mycka, J et al. (2017) Market access trends across the EU5: 2009 to 2016- An update, *Value in health* 20 A677. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.1679.
35. Young, KE et al. (2017) A comparative study of orphan drug prices in Europe, *Journal of Market Access & Health Policy*, 5:1, 1297886, DOI: 10.1080/20016689.2017.1297886.
36. LEEM. (2016), De l'AMM à la fixation du prix : les spécificités des maladies rares à mieux prendre en compte, Fiche 19, <https://www.leem.org/media/limpact-budgetaire-du-medicament-orphelin-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-quels-couts>
37. Sussex, J et al. (2013), A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value in Health*, 16(8), pp.1163-1169.
38. European network for Health Technology Assessment: HTA Core Model®. <http://www.eunetha.eu/hta-core-model>, visité le 30 Octobre 2018
39. Cockerill, K et al. (2017), Orphan drug pricing in Europe, White paper, Health Advances and Parexel.
40. Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) [online]. (2016). York; York Health Economics Consortium; 2016. <https://www.yhec.co.uk/glossary/incremental-cost-effectiveness-ratio-icer/>
41. Licking, E et al. (2016), A roadmap to strategic drug pricing, In *Vivo the business medicine report* Vol 34/N°3.
42. EvaluatePharma. (2018), Orphan drug report 2018, 5<sup>th</sup> edition, Evaluategroup.
43. DataMonitor Healthcare. Orphan drug trends 2011. Reference code : HC00143-001; 2011.
44. Cote, A et al. (2012), What is wrong with orphan drug policies? *Value Health*. 2012;15:1185–91.
45. Helfand C. (2017), The top 10 drug launches of 2017, FiercePharma, [www.fiercepharma.com/special-report/top-10-drug-launches-2017](http://www.fiercepharma.com/special-report/top-10-drug-launches-2017).
46. Comité économique des produits de santé (2018), Rapport d'activité 2017.
47. Orphanet Report Series (2018), Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, Orphan drugs collection.
48. EvaluatePharma. (2013), Orphan drug report 2013, 1<sup>st</sup> edition, Evaluategroup.
49. Dezzani, L. (2018) Orphan drugs, IgeaHub pharmaceutical club, [www.igeahub.com/2018/05/07/orphan-drugs/](http://www.igeahub.com/2018/05/07/orphan-drugs/).
50. European Commission, Pharmaceuticals – Community register, Register of designated orphan medicinal products (alphabetical), <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>, visité le 2 Novembre 2018
51. Miller, KL. (2017), Do investors value the orphan drug designation?, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017;12:114, <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0665-6>

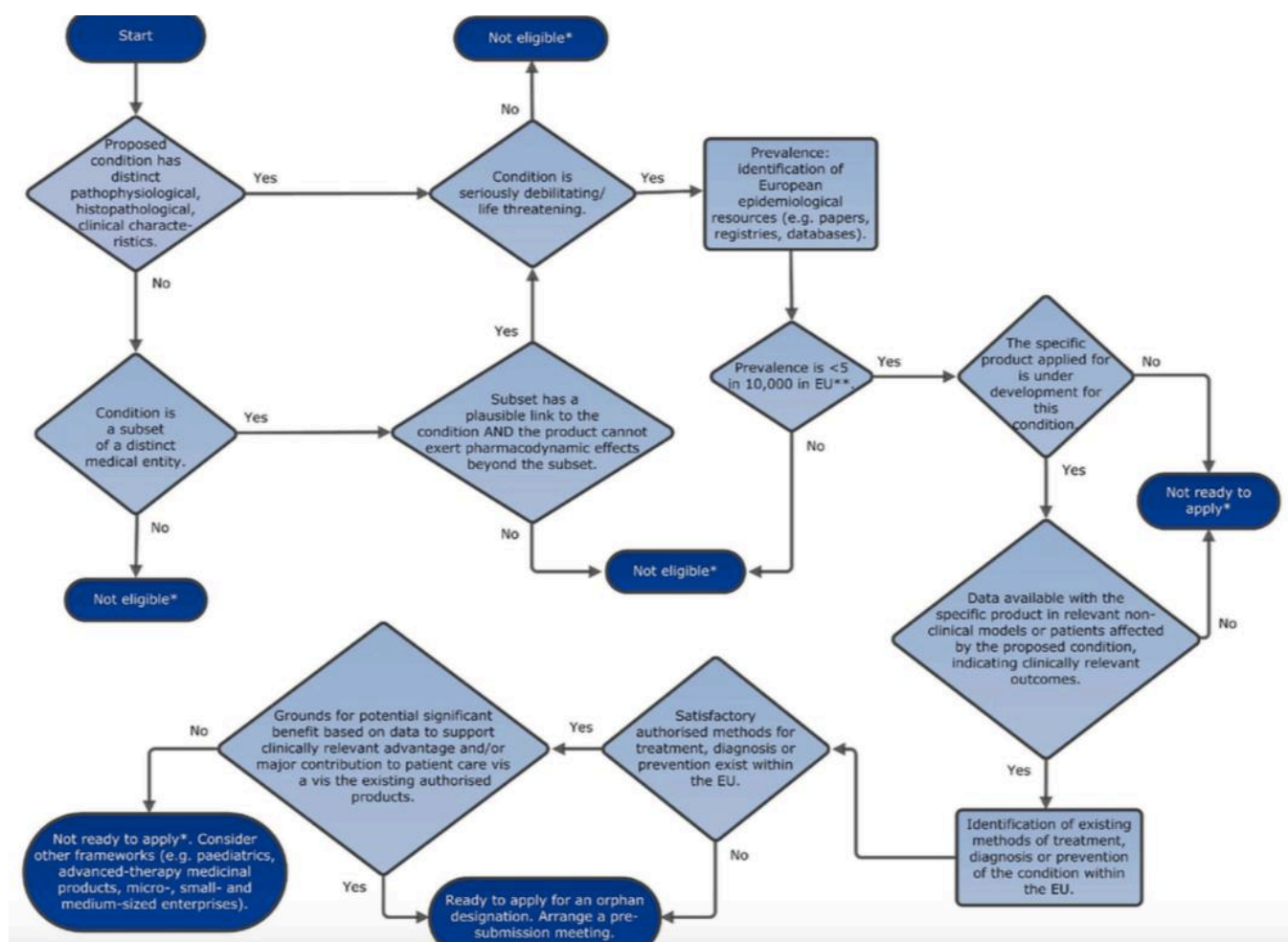
52. Bondain, A. (2018) Stratégie : Embouteillage dans l'oncologie et conséquences, zonebourse, <https://www.zonebourse.com/actualite-bourse/Strategie-Embouteillage-dans-l-oncologie-et-consequences--27553518/>
53. Wellman-Labadie, O et al. (2010) The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy* 95, 216–228;
54. Fréry, F et al. (2017) *Stratégique*, 11<sup>ème</sup> édition, Éditions Pearson, p 415-449
55. Teste de Sagey A. (2014), Les fusions acquisitions dans l'industrie pharmaceutique, outil de croissance et de création de valeur ? Le cas Norgine, Thèses, HAL, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01011246>
56. Arnold, K et al. (2002), Value drivers in licensing deals. *Nature Biotechnology*, 20(11), 1085-9.
57. Guetta, S. (2014), Gamida cell ppt\_englih\_5-5-2010, slideshare linkedin, [www.slideshare.net/SassonGuetta/gamida-cell-pptenglish552010](http://www.slideshare.net/SassonGuetta/gamida-cell-pptenglish552010).
58. RegeneRx Biopharmaceuticals, Inc (2017), RegeneRx completes license expansion for RGN-137 in Europe, S. Korea, Japan, Canada and Australia, <http://www.regenerx.com/2017-08-31-RegeneRx-Completes-License-Expansion-for-RGN-137-in-Europe-S-Korea-Japan-Canada-and-Australia>.
59. Prnewswire (2018), RegeneRx licensee GtreeBNT enter into joint venture to globally develop RGN-137 for treatment of epidermolysis bullosa, [www.prnewswire.com/news-releases/regenerx-licensee-gtreebnt-enters-into-joint-venture-to-globally-develop-rgn-137-for-treatment-of-epidermolysis-bullosa-300690475.html](http://www.prnewswire.com/news-releases/regenerx-licensee-gtreebnt-enters-into-joint-venture-to-globally-develop-rgn-137-for-treatment-of-epidermolysis-bullosa-300690475.html).
60. Pena, A. (2018), Joint venture plans to advance potential EB therapy RGN-137 into phase 3 trial, *Epidermolysis Bullosa News*, [www.epidermolysisbullosanews.com/2018/08/08/potential-epidermolysis-bullosa-therapy-rgn-137-advance-phase-3-trial/](http://www.epidermolysisbullosanews.com/2018/08/08/potential-epidermolysis-bullosa-therapy-rgn-137-advance-phase-3-trial/).
61. Émile Littré (1872-1877), Définition de synergie, *Dictionnaire de la Langue française*, le Littré.
62. Ramsey, L. (2018), We spoke to the CEO of Roche Pharmaceuticals about how the giant became a deal machine in 2018, *Business Insider* [www.businessinsider.fr/us/why-roche-acquired-foundation-medicine-and-flatiron-health-2018-7](http://www.businessinsider.fr/us/why-roche-acquired-foundation-medicine-and-flatiron-health-2018-7).
63. Booth, B. (2017), Getting struck twice: acquisitions and spinouts in biotech, *Forbes*, <https://www.forbes.com/sites/brucebooth/2017/05/25/getting-struck-twice-acquisitions-spinouts-in-biotech/#6fbaaf117acc>
64. Rooswinkel, R et al. (2014), Acquiring orphans, *Biotentrepreneur*, Nature Publishing Group, doi:10.1038/bioe.2014.1
65. Business Wire (2005), Jazz Pharmaceutical to acquire orphan medical; combines Orphan Medical's growing central nervous system product and commercial team with jazz pharmaceutical's development pipeline, <https://www.businesswire.com/news/home/20050419005538/en/Jazz-Pharmaceuticals-Acquire-Orphan-Medical-Combines-Orphan>.
66. Hefland, C. (2016), Xyrem – Jazz Pharmaceuticals, *Fierce Pharma*, <https://www.fiercepharma.com/special-report/xyrem-jazz-pharmaceuticals>

67. Nissen, M. (2018), Alexion's deal discipline sure beats a previous disaster, Bloomberg Opinion, [www.bloomberg.com/opinion/articles/2018-04-11/alexion-s-wilson-therapeutics-deal-beats-its-synageva-distaster](http://www.bloomberg.com/opinion/articles/2018-04-11/alexion-s-wilson-therapeutics-deal-beats-its-synageva-distaster).
68. United Securities and Exchange Commission, SEC Filings Forms D, CIK 0001547547 [https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1547547/000154754717000001/xslFormDX01/primary\\_doc.xml](https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1547547/000154754717000001/xslFormDX01/primary_doc.xml).
69. Kay, A. (2018), What is in-licensing, Pharmaceutical Investing News, <https://investingnews.com/daily/life-science-investing/pharmaceutical-investing/what-is-in-licensing/>.
70. Smith, A. (2006), Big Pharma thinks small, CNN Money, <https://money.cnn.com/2006/03/23/news/companies/bigpharma/>.
71. Dillon, J. (2015), Advanced business development course prepared for Bio's, Dillon Capital Strategies.
72. Giglio, P. (2014), The Art of the deal – licensing trends in orphan drugs, White paper Medtrack.
73. Mason, R et al. (2008), The economics of licensing contracts, Nature, doi:10.1038/bioe.2008.7.
74. Carroll, J. (2013), Pfizer snags orphan drug in \$70M licensing deal with Repligen, FierceBiotech, <https://www.fiercebiotech.com/partnering/pfizer-snags-orphan-drug-70m-licensing-deal-repligen>.
75. Globalnewswire (2018), Santhera obtains worldwide exclusive license from polyphor to develop and commercialize clinical stage candidate for cystic fibrosis and other pulmonary diseases, <https://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>.
76. Sobi, Press release (2018) Sobi strengthens inflammation franchise by acquiring global rights for emapalumab from Novimmune, 20 July 2018.
77. Sobi, Press release (2018), Sobi to acquire Synagis US rights from AstraZeneca – creates a platform for global growth, 13 November 2018.
78. Recordati, Press release (2007), Recordati acquires Orphan Europe, a European group specialized in rare diseases, 28 September 2007.
79. Reuters (2007), Australia's sigma buys Orphan for A\$130 mln, <https://www.reuters.com/article/sigma/text-australias-sigma-buys-orphan-for-a130-mln-idUSSYU00370820071224>.
80. Gilmour, A et al. (2017) Control premium study 2017, insight into market dynamics, financial dynamics and other factors, RSM.
81. Skowronski, R et al. (2011), M&A Market, structure, volatility and acquisition premiums, p.34, Bank Zachodni WBK.
82. Göbel, C. (2016), Start-up valuation of biotech companies with real options, Master thesis HEC Paris, vernimmen.net.
83. Frei, P. (2015), Pharma-Biotech company valuation – an introduction, The Valuation Experts, Fit for Health 2.0, Venture Valuation group.

84. Walter Bratic, V et al. (1997/8), 'Navigating through a biotechnology valuation', *Biotechnol. Healthcare*, Winter, pp. 207–216.
85. Weingust, S et al. (2013), Using the Monte Carlo method to value early stage, technology-based intellectual property assets, Stout, <https://www.stout.com/insights/article/using-monte-carlo-method-value-early-stage-technology-based-intellectual-property-assets>.
86. Keegan, K.D. (2008) *Biotechnology valuation: an introductory guide*. Wiley Finance.
87. Kodukula, P et al. (2006), *Project valuation using real options: a practitioner's guide*. Fort Lauderdale. J Ross publishing.
88. Baduns, E. (2013). Realistic Investment Valuation: A Comprehensive Real Options Model. *Journal of Business Management*, (7), 58–71.
89. Schmachtenberg F. (2014), *Deal structures in the life sciences industry and their financial statement implications*, dissertation of the university of St Gallen, Difro-druck GmbH Bamber, p.34.
90. Smith, K et al. (2012): *The Art of M&A Strategy: A Guide to Building Your Company's Future through Mergers, Acquisitions, and Divestitures*, New York: McGraw-Hill.
91. Camacho Molina, ME. (2016), *L'analyse en options réelles comme méthode de valorisation de projets R&D en entreprise*, Louvain school of management.

## ANNEXES

### *Annexe 1* : Sponsor designation EMA



*Annexe 2* : Liste des médicaments orphelins approuvés par l'EMA au 31 Juillet 2018

<b>A- ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM</b>	ADEMPAS	DARZALEX	ZALMOXIS
AMGLIDIA	FIRAZYR	DINUTUXIMAB BETA	ZEJULA
BRINEURA	OPSUMIT	APEIRON	<b>M- MUSCULO-SKELETAL SYSTEM</b>
CARBAGLU	<b>D- DERMATOLOGICALS</b>	ESBRIET	CRYSVITA
CERDELGA	NEXOBRID	FARYDAK	TRANSLARNA
CHENODEOXYCHOLIC ACID LEADIANT	SCENESSE	GAZYVARO	<b>N- NERVOUS SYSTEM</b>
GALAFOLD	<b>H- SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS</b>	ICLUSIG	FIRDAPSE
JORVEZA	NATPAR	IMBRUVICA	HETLIOZ
KANUMA	PLENADREN	IMNOVID	INOVELON
KOLBAM	SIGNIFOR	KYPROLIS	PEYONA
KUVAN	<b>J- GENERAL ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE</b>	LARTRUVO	RAXONE
LAMZEDE	CAYSTON	LEDAGA	SPINRAZA
OALIVA	CRESEMBA	LENVIMA	VYNDAQEL
ORPHACOL	DELTIBA	MEPACT	WAKIX
PROCYSBI	GRANUPAS	MOZOBIL	<b>R- RESPIRATORY</b>
RAVICTI	KETOCONAZOLE	MYLOTARG	BRONCHITOL
REVESTIVE	PREVYMIS	NEXAVAR	KALYDECO
STRENSIQ	SIRTURO	NINLARO	<b>S- SENSORY ORGANS</b>
VIMIZIM	TOBI PODHALER	OFEV	CYSTADROPS
VPRIV	<b>L- ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING</b>	ONIVYDE	HOLOCLAR
ZAVESCA	ADCETRIS	REVLIMID	OXERVATE
<b>B- BLOOD AND BLOOD FORMING</b>	ALOFISEL	RUBRACA	VERKAZIA
ALPROLIX	ARZERRA	RYDAPT	<b>V- VARIOUS</b>
COAGADEX	BAVENCIO	SOLIRIS	LUTATHERA
DEFITELIO	BESPONSA	STRIMVELIS	SOMAKIT TOC
IDELVION	BLINCYTO	SYLVANT	<b>PENDING</b>
NPLATE	CEPLENE	TASIGNA	TEGSEDI
<b>C-CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>	COMETRIQ	TEPADINA	XERMELO
	DACOGEN	TORISEL	
		VENCLYXTO	
		VIDAZA	
		VOTUBIA	
		XALUPRINE	
		YONDELIS	