

## BIOTECH

# ENTRE INNOVATIONS ET RUPTURES

### **SANTÉ AUX USA**

OBAMA FACE AUX LOBBYS

### **ACTELION**

UNE STRATÉGIE PAYANTE

### **GÉNÉRIQUES**

EN QUÊTE DE DURABILITÉ

# Une stratégie payante

*Produits novateurs, forte rentabilité, trésorerie élevée, succès probable d'un ou plusieurs de ses produits en développement. Avec de tels atouts, la biopharmaceutique suisse pourrait bientôt ressembler à ses grandes sœurs américaines.*

Devenir une Genentech européenne. A la création d'Actelion en 1997, ses fondateurs, médecins et biologistes formés dans les Universités américaines, caressaient le rêve de marcher sur les traces de la filiale de Roche. Douze ans ont passé et le succès a été au rendez-vous. La réussite d'Actelion n'est pas le fruit du hasard. Dès ses débuts, la firme de biopharmacie a toujours mis l'accent sur les besoins du patient (voir interview ci-contre), l'innovation, le progrès médical sans pour autant relâcher la rigueur de sa gestion. A son actif : deux médicaments lancés sur le marché : en 2001, Tracleer®, un traitement dans l'hypertension artérielle pulmonaire et en 2002, Zavesca® dans la maladie de Gaucher.

## Dix produits en développement

Découvrir de nouveaux médicaments ou mourir. Il n'y a pas d'autres alternatives, affirment ses dirigeants. Un seul centre de recherche, situé à Allschwil (Bâle, Suisse) n'est pas antinomique avec une productivité élevée. Dans le portefeuille d'Actelion sont lovés 10 produits en développement clinique, ainsi que 25 projets en phase pré-clinique. Un beau score pour une firme de cette taille. D'autant que ces molécules sont aussi jugées pro-

metteuses par la communauté scientifique, lui promettant un avenir radieux. La stratégie d'Actelion, à l'opposé de celle de certains grands groupes pharmaceutiques, s'est finalement révélée payante. En s'adressant à des besoins médicaux très importants, à de nouveaux mécanismes, la société ne recherche pas, à priori, l'indication la plus courante, sur le marché le plus large possible, susceptible de soigner le plus de patients.

La réussite de Tracleer®, dans l'hypertension artérielle pulmonaire illustre la pertinence de cette démarche. C'est au deuxième trimestre 2000 qu'Actelion a eu les premiers résultats sur l'hypertension artérielle pulmonaire, mettant en avant l'efficacité de cette nouvelle molécule. Ce traitement d'une maladie rare est devenu un blockbuster, pesant pour 1,29 milliard de francs suisses (851,5 millions d'euros) de chiffre d'affaires en 2008. Et ce n'est pas terminé puisqu'au premier semestre 2009, ses ventes ont encore bondi de 23 % à 739,3 millions de Fs (488 millions d'euros). Aujourd'hui, Tracleer® est commercialisé dans cinquante pays, y compris sur

les plus grands marchés mondiaux. Et il continue d'obtenir des extensions d'indications dans l'hypertension artérielle pulmonaire : pour le traitement de ses symptômes discrets (classe fonctionnelle II de l'OMS) aux Etats-Unis en août dernier, un an après son approbation dans l'Union Européenne.

La démarche spécifique de sa recherche a permis à Actelion d'élargir ses domaines de prédilection aux maladies auto-immunes, infectieuses, aux troubles du sommeil. Un besoin médical crucial peut aussi concerner un grand nombre de patients.

## Une dimension européenne

L'une des clefs du succès, c'est de disposer de moyens financiers suffisants pour pouvoir lancer seul un produit.

Les revenus générés sont alors plus importants que des royalties. Tracleer® a ainsi été lancé par une équipe minimale car le produit s'adressait à une maladie rare. Il n'empêche : les partenariats peuvent parfois être privilégiés si les produits nécessitent d'avantage d'expertise et d'investissement. Ce qui est le cas du traitement des troubles du sommeil,

De nouvelles aires thérapeutiques, comme l'anti-infectieux



DR

## Une initiative française unique dans les maladies rares

DIFFUSER LE SAVOIR POUR MIEUX AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS, TEL EST L'UN DES OBJECTIFS D'ANNICK SCHWEBIG, PRÉSIDENTE D'ACTELION FRANCE.

Optimiser la connaissance de la maladie ainsi que le parcours de soins des patients, depuis le diagnostic jusqu'à la prise en charge spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire. Telle est la mission que s'est donné Actelion Pharmaceuticals France, la première filiale européenne du laboratoire suisse.

« Dès la création de la filiale française, en 2000, nous nous sommes rapprochés des structures spécialisées dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire, explique Annick Schwebig, présidente d'Actelion France.

Nous avons ainsi créé des liens, mieux compris les attentes des médecins et cerné les besoins des patients. Nous nous sommes rendus compte qu'entre les premiers symptômes et le diagnostic, il pouvait s'écouler deux à trois ans d'errance, entraînant évidemment un retard dans la prise en charge mais également une inquiétude croissante pour les patients qui ne pouvaient mettre un nom sur leur maladie. » Actelion France a alors bâti un programme visant à mieux comprendre l'hypertension artérielle pulmonaire, en partenariat avec les Centres de Référence et les Comités scientifiques, dont le Professeur Simonneau et son équipe. La première étude multicentrique a été publiée dans les revues scientifiques internationales et constitue la plus large base de données mondiale de cette pathologie. Par la suite, la filiale française a mené à bien des programmes de dépistage de l'HTAP dans la sclérodermie et des études chez les patients atteints du VIH, lesquels peuvent développer une HTAP au cours de la maladie. C'étaient les plus importants programmes multicentriques et prospectifs de dépistage de l'HTAP mis en place dans le monde. De la même manière, Actelion France a mis en place un observatoire, cette fois-ci dans la maladie de Gaucher. « Le manque de données épidémiologiques concernant cette maladie orpheline en est à l'origine. L'observatoire avait pour

objectif d'améliorer la connaissance de la maladie, en particulier, sa prise en charge, les comorbidités associées et son retentissement sur la qualité de vie. Il a constitué également un outil didactique proposant aux cliniciens un suivi clinique standardisé de leurs patients », explique la présidente d'Actelion France.

Annick Schwebig est convaincue que « le rôle d'un laboratoire qui travaille dans le domaine des maladies rares est, bien-sûr, de donner la possibilité aux patients de recevoir un traitement adapté mais aussi d'aider la communauté scientifique à mieux comprendre la pathologie et à diffuser cette connaissance. Tout ceci, afin d'améliorer la prise en charge des patients ». D'ailleurs, Actelion France s'attache particulièrement à diffuser le savoir sur les maladies rares, notamment auprès des médecins et des professionnels de santé. Sous l'égide de Comités Scientifiques et en collaboration avec les experts du domaine concerné, le laboratoire soutient ainsi l'organisation de manifestations scientifiques comme la Journée française de l'HTAP et la Journée Française de la Sclérodermie Systémique. Parallèlement, pour une meilleure détection de l'HTAP, plusieurs programmes de formation des cardiologues ont été mis en place par Actelion.

CC

Almorexant, co-développé avec GlaxoSmithKline. Aussi, Ventavis® est commercialisé aux Etats-Unis par Actelion, suite au rachat de CoTherix en 2007, mais c'est Bayer Schering Pharma qui en détient les droits pour l'Europe.

Autre aspect de la stratégie d'Actelion : la commercialisation directe via des filiales dans bon nombre de pays européens, même petits, pour conserver une totale maîtrise du produit. Tracleer® a ainsi pu être commercialisé sur les principaux marchés européens dès son approbation par les autorités européennes. Aujourd'hui, Actelion compte 25 filiales dans le monde, y compris au Japon et aux Etats-Unis.

### Une croissance soutenue

Cette jeune société biopharmaceutique se développe rapidement, sans pour

autant sacrifier sa rentabilité. L'an passé, sa marge nette a dépassé 20 %, un taux peu égalé dans l'industrie biopharmaceutique. Ce n'est donc pas un hasard si son président, Jean-Paul Clozel, a été nommé, l'an passé « Entrepreneur de l'année 2008 » par Ernst & Young. Au premier semestre 2009, le résultat net d'Actelion s'est même envolé de 83 % à 218,44 millions de francs suisses (144,2 millions d'euros) pour un chiffre d'affaires en hausse de 27 % (à 855,24 millions de francs suisses, soit 564,5 millions d'euros). Ses liquidités se montent désormais à 1,2 milliard de francs suisses (792 millions d'euros), ce qui lui permettra de financer d'éventuelles acquisitions. Signe de cette bonne santé financière, les dirigeants ont rehaussé leurs estimations de résultats pour 2009. Ils prévoient désormais une progression

de 16 à 19 % en monnaies locales de ses ventes et de son cash *EBIT* (bénéfice opérationnel net, hors certaines charges dont R&D en cours). Et ceci, malgré les dépenses significatives consacrées à la R&D et aux études cliniques de phase III sur ses nouveaux produits en développement. Deux bémols toutefois : Tracleer® représente encore 88 % des ventes de cette jeune société de 12 ans d'expérience, ce qui la fragilise. En outre, le développement d'Almorexant a pris neuf mois de retard, regrettent certains analystes. La Bourse a vu plus loin. Le titre a profité du relèvement des objectifs financiers pour 2009. En cinq ans, le cours a été multiplié par 3. Un beau parcours qui ne devrait pas s'arrêter en si bon chemin. ■

Christine Colmont

Jean-Paul Clozel, président-fondateur d'Actelion :

# « Une recherche atypique et productive »

*Le laboratoire biopharmaceutique suisse possède un pipeline prometteur, de 10 produits en développement clinique et de 25 molécules en phase pré-clinique. Un atout qui devrait lui permettre de stimuler sa croissance à venir, sans recourir à la croissance externe.*

## En quoi, Actelion est-il différent des autres laboratoires biopharmaceutiques et pharmaceutiques ?

● La première caractéristique qui nous différencie de nos pairs réside dans notre motivation par la science. Actelion est une société dirigée par des scientifiques. C'est presque un hasard si je suis devenu président directeur général du groupe. Les considérations économiques et financières sont certes très importantes pour nous, mais c'est la science, notre moteur.

## Pourquoi ne pas vous être spécialisés dans des domaines thérapeutiques spécifiques ?

● C'est la deuxième particularité d'Actelion. Il est trop difficile de découvrir de nouveaux médicaments pour se permettre de déterminer à l'avance à quel domaine thérapeutique ils appartiendront. Nous nous attaquons à de nouvelles cibles thérapeutiques, à de nouveaux récepteurs, à des enzymes, des hormones... Au départ, nous savons que nous allons trouver des produits qui vont bloquer ou avoir pour effet de stimuler ces systèmes mais nous ne savons pas encore à quelle aire thérapeutique ils vont appartenir. C'est l'avancement de notre recherche qui nous apportera la réponse. Du coup, nous ne sommes pas très spé-

cialisés. Lorsque nous découvrons un nouveau récepteur, nos équipes de recherche très performantes nous permettent de trouver très rapidement un médicament qui le bloque. Ensuite, nous évaluons les utilisateurs potentiels. Et c'est en nous appuyant sur nos équipes marketing, que nous nous demandons alors à quel besoin médical répond ce produit. Notre démarche va à l'inverse de celle de certains grands groupes dont les services marketing décrivent d'abord le produit à trouver par les équipes de chercheurs. Cette nouvelle approche unique nous a permis de découvrir des molécules très novatrices qui s'attaquent à de nombreuses pathologies.

## Quels sont les autres spécificités d'Actelion ?

● Outre notre approche scientifique et notre recherche atypique, Actelion est orienté vers la médecine. Et je regrette que cette caractéristique ait tendance à disparaître de l'industrie pharmaceutique, qui compte bon nombre de biologistes, de scientifiques, avec peu de contacts avec les

médecins. Finalement, ce qui est unique chez Actelion, c'est notre présence dans le monde entier, ce qui nous permet de garantir la qualité promotionnelle et commerciale de nos produits. Ainsi, tous les messages que nous transmettons sont totalement coordonnés entre les différentes filiales et le siège social. De plus, les études que nous menons sont valables partout dans le monde et nous obtenons un bon retour sur investissement grâce à notre présence internationale. Si aucune de ces caractéristiques, prises individuellement, n'est unique, leur combinaison nous a permis de créer une société unique. Ce n'est pas par hasard si nous sommes la seule société de biopharmacie qui soit vraiment rentable en Europe. Nous voulons d'ailleurs créer un Genentech européen, c'est notre modèle, et obtenir un succès équivalent.

Découvrir de nouveaux médicaments ou mourir, il n'y a pas d'autre alternative

## En recherche, quel est l'intérêt de votre démarche ?

● Dès la création de la société, nous savions que notre approche de la recherche était différente. Je vous mentirais en vous disant que nous n'avons



« DANS LES CINQ ANS À VENIR, NOUS POURRONS ACCÉLÉRER LE RYTHME DE NOTRE CROISSANCE, GRÂCE AUX LANCEMENTS DE PLUSIEURS MOLÉCULES INNOVANTES », PRÉVOIT JEAN-PAUL CLOZEL, PRÉSIDENT-FONDATEUR D'ACTELION.

aucune idée derrière la tête lorsque nous découvrons une nouvelle molécule mais la biologie est beaucoup plus complexe que ce que l'on croit. Bon nombre de grands produits découverts ces dernières années n'ont pas été prescrits dans leur cible initiale. En fait, lorsque l'on s'adresse à de nouvelles pathologies, tout est ouvert. Et comme toute notre recherche est basée à un seul endroit, près de Bâle en Suisse, tous nos collaborateurs interagissent. Nous ne subissons pas les inconvénients de certains grands laboratoires qui possèdent plusieurs centres de recherche, répartis dans plusieurs continents.

#### Quels sont vos objectifs de dépenses en R&D dans les années à venir ?

● Nous dépensons entre 22 et 28 % de notre chiffre d'affaires pour la recherche & développement, c'est presque le double des moyens qu'y consacre l'industrie (entre 15 et 17

% en moyenne pour les sociétés de biotechnologie, même si certaines d'entre elles vont jusqu'à 18-19 %). Et nous avons bien l'intention de continuer à dépenser environ 25 % de notre chiffre d'affaires, en moyenne, dans les années à venir.

#### Votre portefeuille de produits en développement s'est-il étoffé récemment ?

● Notre pipeline est tout à fait comparable à celui de laboratoires d'une taille de cinq à six fois plus grande. Aujourd'hui, nous comptons dix produits en développement clinique et 25 projets en phase préclinique. Les essais de notre récepteur antagoniste PGI 2 sont particulièrement prometteurs. Nos nouveaux produits, très innovants, peuvent complètement changer la taille de notre groupe. Dans certaines de leurs indications comme dans la fibrose pulmonaire ou l'hémorragie cérébrale, il n'y a actuellement aucun autre médicament sur le marché global. Certes, nous allons nous intéresser aux problèmes du sommeil, qui concerne une large population, mais c'est parce que nous avons la chance d'avoir l'almorexant, actuellement en phase III, efficace chez les insomniaques.

#### Envisagez-vous de poursuivre votre recherche de médicaments contre des maladies orphelines ?

● Oui, tout-à-fait. La fibrose pulmonaire idiopathique, dont nous attendons en 2010, les résultats d'études cliniques pour notre Tracleer®, est une maladie orpheline. En outre, Zavesca®, indiqué pour le traitement de la maladie de Gaucher modérée de type 1, vient d'être approuvé en Europe dans le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients qui souffrent du Niemann-Pick type C. Nous espérons obtenir son approbation aux Etats-Unis dans un an. En outre, Tracleer® a obtenu une extension d'AMM pour réduire le nombre de nouveaux ulcères chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs, une complication fréquente et parfois très

sévère de la sclérodémie systémique. Dans notre pipeline, 80 % de nos produits en développement sont destinés à traiter des maladies rares, orphelines avec des besoins médicaux élevés. Et c'est souvent dans la maladie orpheline que le besoin est le plus important car il n'y a pas de traitement. Nous partons du besoin et non pas du marché. Notre force de vente ne compte pas des milliers de visiteurs médicaux. Certes, dans le traitement des maladies orphelines, le nombre de patients est moindre mais les coûts marketing aussi. Ainsi, nous avons fait un effort particulier pour adapter le Tracleer® aux patients. C'est la première fois dans le monde qu'existe une formulation spécifique pour les enfants dans une maladie orpheline.

Environ 25 % du chiffre d'affaires sera consacré à la R&D dans les années à venir

#### Quelles sont les prochains lancements de produits et les extensions d'indications que vous espérez dans les prochains mois ?

● Dans les cinq années à venir, nous pourrions accélérer le rythme de notre croissance, grâce aux lancements futurs de plusieurs molécules innovantes. Par ailleurs, nous venons d'obtenir une extension d'indication du Tracleer® aux Etats-Unis pour les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II et pour une nouvelle formulation (20 mcg/ml) de Ventavis®.

#### Quelle est votre politique de croissance externe ?

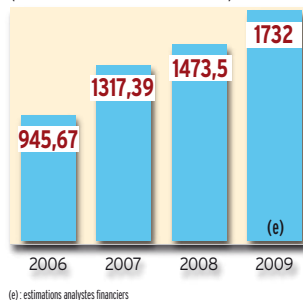
● Nous sommes toujours intéressés par l'acquisition des droits de développement et de commercialisation de produits prometteurs découverts par d'autres laboratoires. Mais, Actelion n'a pas l'intention de réaliser des acquisitions de ses concurrents et d'être confronté aux difficultés d'une intégration. Nous voulons croître en nous appuyant sur nos forces internes et rester focalisés sur la science et la médecine.

Propos recueillis par Christine Colmont

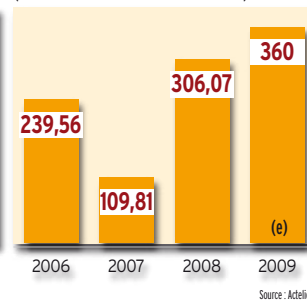
# Radioscopie Actelion

*Créé en 1997, le laboratoire de biopharmacie suisse a lancé trois médicaments sur le marché, dont un blockbuster, Tracleer®. Plusieurs produits prometteurs, encore en développement, pourraient lui permettre de stimuler encore sa croissance.*

**CHIFFRE D'AFFAIRES**  
(en millions de francs suisses)



**RÉSULTAT NET**  
(en millions de francs suisses)



(e): estimations analystes financiers

Source: Actelion

## Les grandes étapes

**1990** : Découverte du bosentan qui deviendra Tracleer®, premier antagoniste des récepteurs de l'endothéline.

**1997** : Création d'Actelion.

**1999** : Premier essai clinique avec le bosentan (Tracleer®) chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

**2000** : Introduction en Bourse sur le marché de Zurich (Suisse). Création de la filiale française. Le bosentan obtient le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis.

**2001** : Obtention du statut de médicament orphelin, cette fois-ci, en Europe pour le bosentan. Approbation du Tracleer® par la FDA : c'est le premier médicament développé et commercialisé par Actelion, pour le traitement de l'HTAP.

**2002** : Obtention de l'AMM européenne pour Tracleer® et pour le miglustat (Zavesca®) dans le traitement de la maladie de Gaucher.

**2003** : Approbation de Zavesca® aux Etats-Unis.

**2006** : Extension d'AMM européenne du Tracleer® pour le traitement de l'HTAP associée au syndrome d'Eisenmenger.

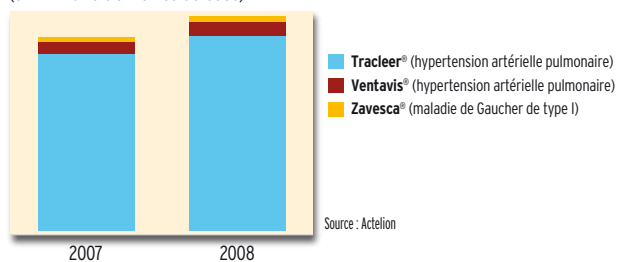
**2007** : Acquisition par Actelion de CoTherix, commercialisation de Ventavis® pour le traitement de l'HTAP aux Etats-Unis. Le président-fondateur, Jean-Paul Clozel, est nommé titulaire de la nouvelle chaire d'Innovation Technologique au Collège de France. Extension d'indication en Europe pour Tracleer® dans la réduction du nombre d'ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Le chiffre d'affaire dépasse désormais largement la barre du milliard de francs suisses.

**2008** : Jean-Paul Clozel est nommé Entrepreneur de l'année 2008 par Ernst & Young. Extension d'AMM européenne pour Tracleer® concernant « les améliorations observées chez des patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II ».

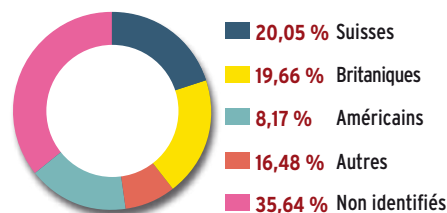
**2009** : Approbation en Europe de Zavesca® dans le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients (adultes et enfants) atteints du Niemann-Pick type C. Extension d'AMM aux Etats-Unis pour le Tracleer® chez des patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II » et pour une nouvelle formulation (20 mcg/ml) de Ventavis® commercialisé aux Etats-Unis par Actelion.

## LES PRINCIPAUX PRODUITS

(en millions de francs suisses)

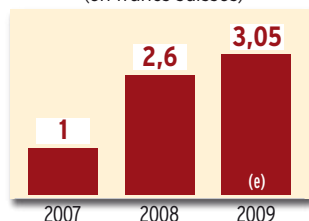


## PRINCIPAUX ACTIONNAIRES



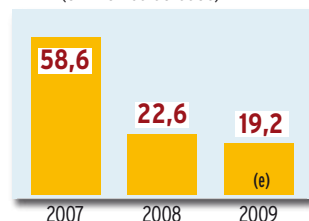
## Données par action

RÉSULTAT DILUÉ PAR ACTION  
(en francs suisses)



## Valorisation

PER (en francs suisses)



(e) : estimations analystes

Source : Actelion

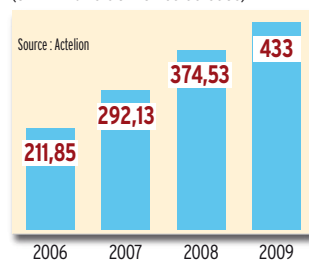
## LE PORTEFEUILLE EN DÉVELOPPEMENT

Indication	Molécule	Phase	Etude	Résultats attendus
Combinaison bosentan & sildenafil	Bosentan	IV	COMPASS-2	NC
Hypertension artérielle pulmonaire	Iloprost	IV	PROWESS-15	H2 2009
Maladie de Gaucher de Type I	Miglustat	IV	MAINTENANCE	2010
Troubles du sommeil	Almorexant	III	RESTORA-1	Q4 2009
Fibrose pulmonaire idiopathique	Bosentan	III	BUILD-3	H1 2010
Prévention de la mortalité liée au vasospasme	Clazosentan	III	CONSCIOUS-2	H1 2010
Hypertension artérielle pulmonaire	Macitentan	III	SERAPHIN	H2 2012
Asthme	CRTH2 antagoniste	II	NC	NC
Hypertension artérielle pulmonaire	PGI2 agoniste	II	NC	Complet
Immunologie	S1P1 agoniste	II	NC	NC
Anti-infectieux	Anti-infectieux	I	NC	NC

SOURCE : ACTELION

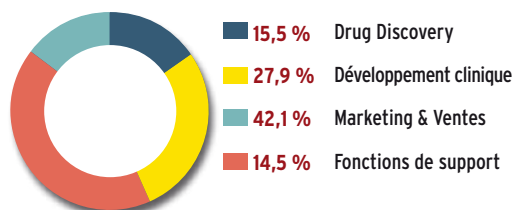
## RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

(en millions de francs suisses)



## RÉPARTITION DES EFFECTIFS PAR MÉTIERS

(en %, données juillet 2009)



## Les chiffres

● En douze ans d'existence, le suisse Actelion est devenue la firme de biotechnologie la plus rentable en Europe. L'an passé, son résultat net a atteint 306,1 millions de francs suisses (201 millions d'euros) pour un chiffre d'affaires de 1,47 milliard (965,5 millions d'euros). La marge nette dépasse donc 20 %, une performance peu égalée dans l'industrie biopharmaceutique. Le laboratoire, qui compte trois produits sur le marché, a connu un franc succès avec son traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, Tracleer® (88 % de ses ventes). En juillet dernier, le groupe comptait 2237 employés, dont 67 collaborateurs pour la filiale française, première filiale européenne. L'an dernier, le chiffre d'affaires d'Actelion France s'est établi à 77,7 millions d'euros, en croissance d'environ 20 %.

**PUB**