

L'innovation

dans les PME en 2009

SYNTHÈSE SECTORIELLE

Pharma-Biotech

oseo

Avant-propos

OSEO est une entreprise publique dont la mission répond à une ambition nationale de premier plan : contribuer à faire de la France un grand pays d'innovation et d'entrepreneurs. Son action s'exerce à travers trois métiers complémentaires : le soutien de l'innovation, la garantie des financements bancaires et des interventions des organismes de fonds propres, et le financement des investissements aux côtés des établissements bancaires.

OSEO accompagne et finance des projets innovants à composante technologique ayant des perspectives concrètes de commercialisation, en favorisant notamment les projets collaboratifs entre entreprises et/ ou entre acteurs publics et privés. OSEO intervient à toutes les étapes du processus d'innovation, de la phase de formulation du projet à la mise sur le marché du nouveau produit ou procédé.

La Direction de l'Expertise et du Développement Innovation a pour vocation d'animer l'ensemble des actions conduites par OSEO sur le plan qualitatif en matière d'innovation. Elle fournit ainsi un important travail de veille (technico-économique, juridique, etc.), assure la maintenance d'un système de cotation d'enjeux et de risques de l'ensemble des projets innovants et entretient des échanges avec tous les acteurs de l'écosystème de l'innovation.



Malgré un marché pharmaceutique mondial toujours en croissance, le secteur poursuit sa restructuration, dans un contexte financier particulièrement morose suite à la récente crise financière. Tandis que les big pharmas sont contraintes de faire évoluer leur stratégie de développement, les petites entreprises biopharmaceutiques et les biotechs ont plus que jamais besoin de trouver des fonds pour valoriser leurs innovations.

PHARMA-BIOTECH : LA GRANDE MUTATION

Le secteur, qui rassemble à la fois les grands laboratoires pharmaceutiques et l'ensemble des entreprises de biotechnologies dédiées à la santé humaine et vétérinaire, a entamé ces dernières années une profonde restructuration. C'est en effet la fin d'un cycle pour les Big Pharmas, qui doivent faire face d'une part à l'expiration des brevets de leurs principaux blockbusters (CA > 1 Md€), et d'autre part à la montée en puissance des médicaments issus des biotechnologies. En panne d'innovation, c'est du côté des PME du secteur que l'industrie se tourne aujourd'hui.

GRANDES MANOEUVRES DANS LES BIG PHARMAS

À l'image de Sanofi-Aventis qui a entamé une complète réorganisation depuis l'arrivée de Chris Viebacher aux commandes il y a un peu plus d'un an, les grands groupes pharmaceutiques internationaux tentent d'adapter leur stratégie de développement à ces nouveaux enjeux :

- rationalisation des coûts (coupe dans les effectifs et fermeture de sites) ;
- ouverture vers les marchés émergents ;
- externalisation d'une partie de leur recherche pour accéder à des technologies de rupture via l'acquisition d'autres sociétés et la multiplication des accords de plus en plus précoces avec les biotechs ;
- renforcement des coopérations avec les partenaires publics.

Nbre d'entreprises en France (Pharma/Biotech)	326 / 177
CA France-Europe-Monde (Md\$)	42 - 247 - 773
Croissance en France	1,9 %
Rentabilité en France	5 % du CA
Part de R&D en France	12,3 % du CA

LES BIOTECHS ENTRE INQUIÉTUDE ET ATTENTE

Fragilisées par la crise financière de l'année 2008, les biotechs ont du faire face en 2009 à la baisse drastique des investissements. Ainsi, aucune introduction en bourse n'a été réalisée cette année. La situation est particulièrement difficile pour les petites entreprises dont les projets sont encore très loin de la mise sur le marché. Pour faire durer leur trésorerie, et dans l'espoir d'une reprise des levées de fonds, les biotechs ont recentré leurs programmes de R&D, mettant en stand-by leurs projets les plus risqués au profit de leurs programmes les plus avancés déjà en phase de développement clinique ou prêts à y entrer. En quête de sources alternatives de financement, les biotechs renforcent leurs accords avec les big pharmas.

Au 2^e semestre, on constate une légère reprise des investissements, notamment sous l'impulsion des politiques gouvernementales.

Dans ce sens, le **Fonds Stratégique d'Investissement Innobio**, cofinancé par le FSI et l'industrie pharmaceutique à hauteur de 139 M€, a été créé pour soutenir les biotechs dédiées à la santé.

LES BIOTECHNOLOGIES DÉDIÉES À LA SANTÉ, UNE PRIORITÉ NATIONALE

En fin d'année, le **Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS)** a annoncé des mesures pour renforcer l'attractivité de la France, notamment en doublant les investissements dans les partenariats public-privé pour la recherche biomédicale d'ici trois ans. Dans ce cadre, les industriels ont désigné **AVIESAN** (Alliance nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé créée en 2009, regroupant INSERM, INRA, INRIA, Institut Pasteur, CEA, IRD, Conférence des présidents d'universités, Conférence des directeurs généraux des CHU) comme leur interlocuteur privilégié, représentant ainsi une opportunité pour fédérer et dynamiser les acteurs intervenant dans le transfert de technologies et la valorisation de la recherche. Enfin, la **Stratégie nationale de la Recherche et de l'Innovation (SNRI)** présentée en juillet par Valérie Pécresse et l'**Emprunt national** ont fait de la santé et des biotechnologies un secteur prioritaire. Ces deux démarches ont aussi comme objectif de renforcer les partenariats entre recherche publique et industrie en créant notamment des structures d'excellence à dimension internationale.

Ces évolutions laissent entrevoir une reprise des investissements, voire des entrées en bourse en 2010, année qui s'annonce décisive pour le secteur.

FAITS MARQUANTS

Sanofi-Aventis revoit sa stratégie :

- arrêt d'un tiers des projets en développement et établissement de cinq axes stratégiques : automédication, pays émergents, nouveaux médicaments, vaccins, diabète ;
- acquisition de fabricants de génériques (Kendrick, Medley, Zentiva) et de fabricants de médicaments de confort et d'automédication (Oenobiol, Symbion, Chatterm) ;
- achat de sociétés de biotechnologies, notamment la biotech française Fovea Pharmaceuticals (370 M€) et l'américaine BiPar Sciences (500 M\$) ;
- achat de Merial (santé animale) et de la division vétérinaire de Merck ;
- nombreux partenariats : accord de licence mondial exclusif avec Wellstat Therapeutics (traitement du diabète en phase II pour 350 M\$), contrat de service de deux ans avec Oncodesign, signature du pacte PME, convention de coopération stratégique avec le Génopole,...

Acquisitions : Shering-Plough par Merck (41 Md\$), créant ainsi le numéro 2 mondial de la pharmacie, Wyeth par Pfizer (68 Md\$), Imclone par Eli Lilly (6,5 Md\$), Novexel par Astra Zenecka (505 M\$).

Investissements privés :

- importantes **levées de fonds** : Collectis (22 M€), Fovea Pharmaceuticals (15 M€), Adocia (14 M€), Forenap Group (11 M€) (Source : Chausson Finances) ;
- Adocia, première société investie (6 M€) par le **fonds Innobio** ;
- le **FSI** devient le premier actionnaire de Nicox en investissant 25 M€.
- partenariats : entre Pharmext et IPSEN (91 M€), entre Collectis et Monsanto (125 M€).

CHIFFRES CLÉS

Aides à l'Innovation d'OSEO

- 277 projets soutenus pour 40,6 M€
- 6 projets ISI pour un montant de 49,95 M€
- 32 qualifications FCPI (11 % tous secteurs confondus)

ÉVOLUTION

du poids du secteur par rapport à 2008

- En nombre de projets :
 - poids 2009 : 7,34 %
 - évolution : stable (1,6 %)
- En montant de projets :
 - poids 2009 : 9,91 %
 - évolution : - 10 %

RÉGIONS & RÉSEAUX

Pharma-Biotech

RÉPARTITION RÉGIONALE DES PROJETS SOUTENUS ET CARTOGRAPHIE DES PÔLES DE COMPÉTITIVITÉ

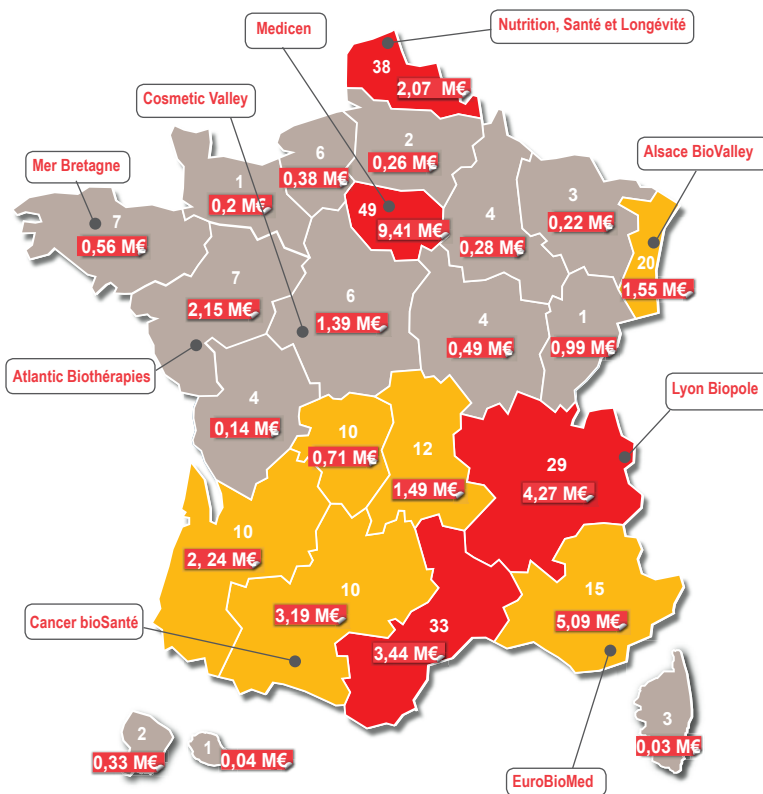
Un quatuor de tête pour le nombre de projets soutenus en 2009 : Ile-de-France, Nord-Pas de Calais, Languedoc-Roussillon et Rhône-Alpes, qui concentrent 54 % des projets et 47 % du budget d'intervention d'OSEO dans le secteur.

La région francilienne est en forte baisse en terme de montant engagé mais conserve la première place en montant total investi avec plus de 9 M€. Nord-Pas de Calais se distingue cette année avec le soutien de 38 projets, soit près de deux fois plus qu'en 2008.

Languedoc-Roussillon est également en progression en terme de nombre de projets soutenus, soit 33 en 2009 contre 26 en 2008.

Rhône-Alpes se maintient depuis plusieurs années dans le trio de tête en montants investis aux côtés de l'Ile-de-France et de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Cette région est en baisse pour le nombre de projets soutenus mais occupe en 2009 la seconde place en terme de montant total investi avec plus de 5 M€.

Par ailleurs, Midi-Pyrénées s'est montré particulièrement dynamique dans le secteur en 2009 puisque son budget d'intervention a plus que doublé par rapport à 2008.



PROJETS COLLABORATIFS

Pôles de compétitivité

Huit pôles de compétitivité sont directement liés à la thématique Pharma-Biotech et un pôle, Cosmetic Valley, exclusivement dédié à la filière Parfumerie-cosmétique. En 2009, 48 projets labellisés par ces huit pôles ont reçu un financement OSEO pour un montant total de 6,8 M€.

Fin 2009, le pôle Medicen a présenté sa nouvelle orientation stratégique R&D axée sur la médecine translationnelle, le développement de biomarqueurs et le domaine du bio-numérique. Ce 3^e axe sera soutenu à travers un partenariat initié récemment avec les pôles Cap Digital et System@tic sur le thème TIC et santé.

Le pôle Mer Bretagne est un pôle de compétitivité mondial dédié à la filière maritime dont l'un des cinq thèmes concerne les biotechnologies notamment pour des applications santé. Il est l'un des 39 pôles sur 71 à avoir atteint en 2008 ses objectifs.

Programme ISI (Innovation stratégique Industrielle)

En 2009, six projets Innovation Stratégique Industrielle concernant le secteur Pharma-Biotech ont reçu un avis favorable pour un financement d'un montant total de 49,95 M€. Parmi ces programmes, trois relèvent exclusivement du secteur Pharma-Biotech, deux autres impliquent à la fois des acteurs du secteur de la pharma et du secteur des technologies médicales et un concerne les filières cosmétique et chimie verte.

RÉSEAUX NATIONAL ET EUROPÉEN

Réseau national

L'ANR (Agence nationale de la Recherche) a renouvelé les appels à projets BioTechS et EmergenceBio, réservés aux biotechnologies pour la santé et dédiés à la recherche partenariale.

Par ailleurs, l'ANR a lancé en 2009 de nombreux appels à projets (AAP) sur des thématiques spécifiques du secteur de la santé comme :

- l'AAP national GENOPAT (domaine de la physiopathologie moléculaire ; des maladies rares aux maladies communes) en association avec l'AFM (Association française contre les Myopathies) ;
- l'ERA-Net Neuron pour un AAP transnational sur les maladies neurodégénératives.

Les instituts Carnot visent à favoriser le transfert de technologie, le partenariat entre laboratoires publics et entreprises et le développement de l'innovation. Depuis

la création du dispositif, trois structures du secteur Pharma-Biotech ont reçu le label Carnot : LISA (Lipides pour l'Industrie et la Santé) à Lyon, Pasteur MI (Pasteur Maladies Infectieuses) et l'institut Voir et Entendre à Paris.

Réseau européen

L'Initiative Médicaments Innovants (IMI) vise à améliorer les processus d'innovation pour favoriser la découverte de nouveaux médicaments et renforcer la compétitivité du secteur pharmaceutique européen. Le 2^e appel à projets a été lancé en 2009, il était axé sur les thèmes de l'oncologie, des maladies infectieuses et des maladies inflammatoires. Forte d'un budget de 2 Md\$ sur la période 2008-2013, l'IMI lancera son troisième appel à projets en 2010.

OSEO est partenaire de SME's go Health, réseau européen qui vise à faciliter la recherche de partenaires pour le montage de projets de collaboration dans le

secteur de la santé et pour la soumission de ces projets au 7^e PCRD.

EUROTRANSBIO, coordination européenne de programmes de financements nationaux dans le secteur des biotechnologies, a lancé en 2009 son 5^e appel pour des projets collaboratifs. OSEO était coordinateur de cette initiative en 2008.



TENDANCES TECHNOLOGIQUES

Pour OSEO, le secteur Pharma-Biotech regroupe les industries pharmaceutiques et biotechnologiques dédiées à la santé humaine et vétérinaire ainsi que les industries cosmétiques. Ce secteur très dynamique se tourne de plus en plus vers d'autres technologies telles que le biomédical afin de développer des produits de complexité croissante répondant à des besoins thérapeutiques spécifiques. Avec la convergence de secteurs technologiques distincts pour répondre à un besoin en terme de santé, la profession devra désormais raisonner en terme d'offre thérapeutique et non plus en terme de médicament.

LES COSMÉTOLOGIES, VERS LE « TOUT NATUREL »

Le secteur **dermatologie-cosmétique** représente en 2009, 13 % des projets soutenus pour un montant de 1,33 M€. L'industrie cosmétique recherche une image de marque dans un contexte d'éco responsabilité en développant des produits bio et à partir d'extraits naturels. Par ailleurs, cette filière est soumise à la directive européenne REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances) qui après avoir permis de répertorier les substances chimiques les plus utilisées par l'industrie, met en place une réglementation exigeante dans le but d'accroître la sécurité de leur usage.

LES INNOVATIONS PHARMACEUTIQUES EN 2009

Comme en 2008, quatre domaines thérapeutiques dominant avec plus de 50 % des montants investis : l'immunologie, la neurologie, la cancérologie et le cardiovasculaire.

L'immunologie est le premier domaine soutenu par OSEO en 2009 en terme de montant d'aide (plus de 7 M€) à travers 26 projets. Cette forte mobilisation intervient dans un contexte sociétal dans lequel les maladies infectieuses sont de plus en plus redoutées. De plus, il existe un réel besoin de développer de nouvelles armes pour lutter contre les différents pathogènes émergents ou sans solution thérapeutique. Les médecins sont confrontés au problème des maladies nosocomiales en raison de la résistance croissante

aux antibiotiques disponibles. Par ailleurs, on constate une forte mobilisation de la part de l'industrie comme des petites biotechs pour développer de nouveaux vaccins de prévention ou thérapeutiques.

La **cancérologie**, première aire thérapeutique aidée par OSEO en 2008, conserve une place prépondérante en 2009 avec 5,7 M€ investis pour 22 projets. Ce secteur d'application est soutenu par les autorités publiques qui ont reconduit le plan cancer pour 2009-2013 avec un budget total de 730 M€ dont 95 M€ pour la recherche et l'innovation.

Compte tenu notamment du vieillissement de la population, la **neurologie** fait également partie des priorités gouvernementales en matière de politique de santé. Le plan Alzheimer, initié en 2008 pour cinq ans, consacrera 200 M€ à la recherche de nouvelles thérapies. Ce secteur a été fortement soutenu par OSEO en 2009 avec plus de 5 M€ pour 15 projets. Les enjeux dans ce domaine résident notamment dans une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies du système nerveux. Ce type de pathologies complexes et, pour la grande majorité, multifactorielles, fait notamment l'objet d'approches innovantes pour développer de la thérapie combinatoire (association de plusieurs principes actifs) à l'instar de ce qui se pratique en oncologie.

DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES PLEINES DE PROMESSES

L'intérêt de la filière pharma-biotech pour une **médecine personnalisée** s'intensifie. Cette

approche avant tout développée dans le domaine de la cancérologie, concerne désormais la plupart des aires thérapeutiques. Elle prend notamment la forme de « théranostic » qui associe outils de diagnostic et solution thérapeutique. Un grand nombre de ces développements, longs et risqués, mobilise différents acteurs du secteur et nécessite un fort soutien financier public et privé.

Les **bio-médicaments** constituent également un axe dynamique et prometteur. Le bilan 2009 des avancées thérapeutiques présenté par le Leem fait état de neuf bio-médicaments sur les 24 nouveaux produits en France et 19 sur 46 au niveau européen. Par ailleurs, 700 molécules issues des biotechnologies sont en cours de développement dans le monde.

L'industrie pharmaceutique l'a bien compris en réorientant ses recherches vers des molécules biologiques au détriment du médicament chimique à travers de nombreux rapprochements avec les biotechs. La France dans ce domaine accuse un retard en partie dû à un équipement encore insuffisant en terme de bioproduction. Cependant, de nombreux projets ont été initiés récemment pour combler cette lacune comme le projet Biolaunch de Sanofi-Aventis de reconversion du site de Vitry-sur-Seine en site de bioproduction.

Les **thérapies géniques et cellulaires** n'ont pas encore atteint leurs promesses et demeurent encore au stade de développement en raison notamment des difficultés de délivrance des gènes réparateurs. Cependant, ces approches continuent de susciter de grands espoirs en terme de traitement d'avenir pour des maladies chroniques comme le diabète.

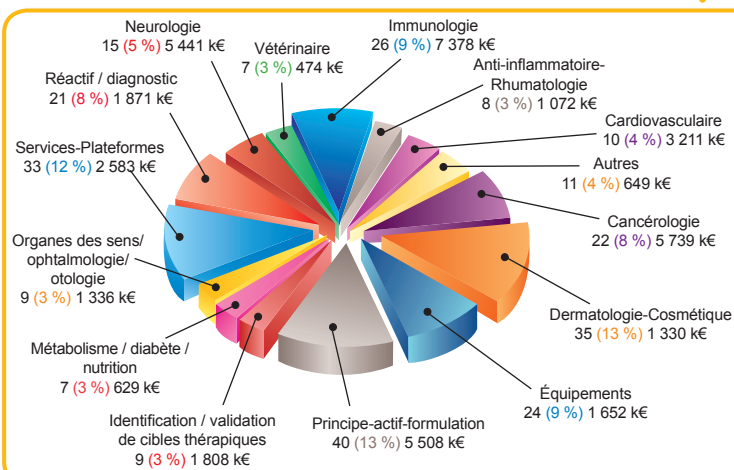
Ainsi, l'offre thérapeutique de demain sera plus ciblée et naîtra de la convergence biotech-medtech-nanotech.

FOCUS...

LES NANOTECHNOLOGIES AU SERVICE DE LA « DRUG DELIVERY »

Les **nanotechnologies** consistent à créer des structures, dispositifs et systèmes insolubles dont la taille du composé actif est comprise entre 1 et 100 nanomètres, ce qui confère au nanoproduct des propriétés nouvelles. L'utilisation des nanotechnologies soulève à la fois de nombreux espoirs mais également des inquiétudes puisque leur toxicité potentielle est encore mal connue. Et pourtant, les nanomatériaux sont déjà largement utilisés par l'industrie des biens de consommation courante comme la cosmétique et offrent des perspectives très intéressantes dans le domaine de la santé, en particulier pour des **approches thérapeutiques innovantes**. Un des enjeux dans ce domaine se situe au niveau du « drug delivery » (**délivrance des médicaments**). Ainsi, des formulations innovantes sont développées pour obtenir une administration du principe actif de plus en plus contrôlée. Par exemple, l'encapsulation et l'activation à distance de la libération des principes actifs ou l'utilisation de vecteurs à base de nanoparticules ou des nanotransporteurs qui reconnaissent spécifiquement les cellules malades sont autant de pistes prometteuses pour délivrer des molécules chimiques insolubles, des peptides, des protéines, voire même du matériel génétique. Cibler spécifiquement les organes, tissus ou cellules défaillants et franchir les barrières biologiques naturelles permettraient à la fois d'accroître l'efficacité du médicament et de diminuer les risques d'effets secondaires. Actuellement, **36 nanoproducts médicaux sont autorisés sur le marché français** dont 21 formulations de délivrance des médicaments en particulier pour des vaccins et des anticancéreux.

RÉPARTITION PAR SOUS-SECTEURS EN NOMBRE DE PROJETS



ENTREPRISES ET PROJETS

NIVEAU TECHNOLOGIQUE DES PROJETS SOUTENUS EN 2009

Le secteur Pharma-Biotech est très innovant :

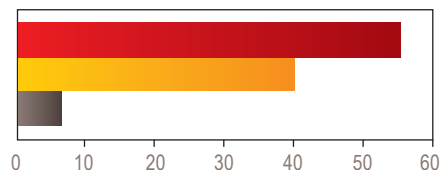
- seulement 14 projets soutenus dans ce secteur relève de l'état de l'art français et pour un montant très faible (< 1 M€) ;

- les innovations de rupture concernent 83 % des montants investis pour 55 % des projets. Ce décalage s'explique par le fait que les programmes les plus innovants sont souvent plus longs et plus chers que les projets d'innovation incrémentale.

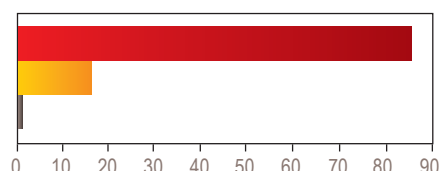
Les projets les plus innovants concernent majoritairement des projets de développement de thérapie ou de diagnostic répondant à des besoins non satisfaits. En effet, si aucune innovation de rupture n'a été soutenue cette année dans le secteur cosmétique, on en trouve dans deux tiers des projets de la pharma-bioindustrie.



Niveaux technologiques par projet (%)

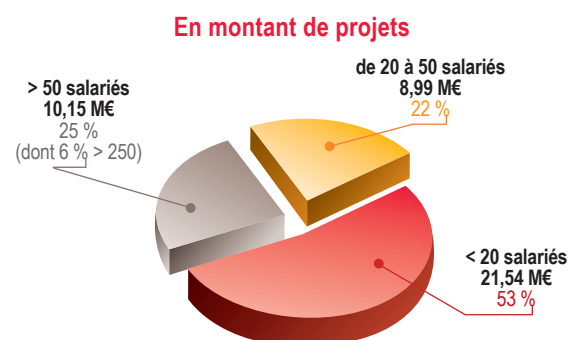
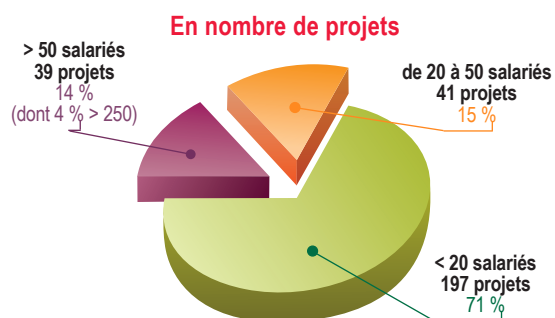


Niveaux technologiques par montant (%)

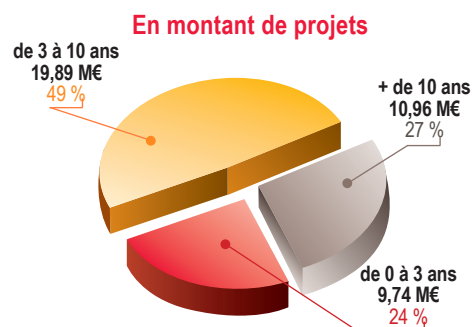
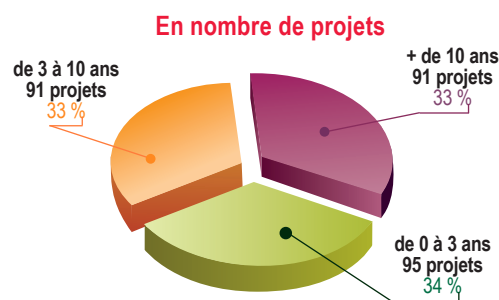


TYPOLOGIE DES ENTREPRISES SOUTENUES

RÉPARTITION PAR TAILLE



RÉPARTITION PAR ÂGE



Les entreprises soutenues par OSEO dans le secteur Pharma-Biotech sont majoritairement jeunes et de petite taille :

- plus de 50 % du montant des aides a été attribué à des entreprises de moins de 20 salariés et cela concerne 71 % des projets ;
- 6 % du montant des aides accordés et 4 % du nombre de projets concernent des ETI, c'est-à-dire des entreprises de plus de 250 salariés ;
- un tiers des aides a été attribué à de très jeunes entreprises (âgées de moins de trois ans) pour seulement un quart des projets, mais au total, 67 % des aides ont été accordées à des entreprises de moins de 10 ans ;
- s'agissant de l'approche par nombre de projets, on note une stabilité de la ventilation des bénéficiaires en taille comme en nombre en 2009 par rapport à 2008.

Synthèses sectorielles 2009
PME - Innovation technologique et secteurs d'applications

Secteur : Pharma-Biotech

Virginie Fontaine-Lenoir
virginie.fontainelenoir@oseo.fr

Marie Zwarg
marie.zwarg@oseo.fr

Manuel Tinlot
manuel.tinlot@oseo.fr

Crédit-photos : Getty Images

oseo.fr