

# CROs et biotech

## Lune de miel

*Les biotechnologies représentent aujourd'hui le principal marché pour les CROs. Les premières attendent des secondes conseils et accompagnement pour le développement de leurs molécules. Tour d'horizon et points de vue.*

Les CROs<sup>1</sup> ont le vent en poupe. Les big pharma qui externalisent leurs coûts de recherche clinique, la montée en puissance des obligations réglementaires et des demandes des institutions ou encore l'essor des sociétés biotech, sont autant d'opportunités pour les CROs de toute taille, à tous les stades du développement des nouvelles molécules : préclinique, clinique et post-AMM. Les clients des CROs françaises se trouvent en grande majorité hors des frontières de l'Hexagone, le marché français du développement clinique étant étroit et peu attractif.

### L'hyperspécialité comme atout

La recherche portant sur de nouveaux antalgiques s'intensifie. Ce très vaste marché a donné lieu à la création d'ANS Biotech, une CRO de pharmacologie préclinique, dé-

diée à l'évaluation des propriétés antalgiques de molécules destinées au traitement de la douleur. Une spécialisation unique en France pour une CRO préclinique. Implantée au sein de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand, elle peut tisser des liens de collaborations étroites avec des laboratoires de recherche académiques, comme l'INSERM UMR 766, dont la thématique est « pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur ». « Cette proximité nous permet de proposer des modèles originaux dont nous avons l'exclusivité, un atout important pour nos clients, précise François Caussade, pdg d'ANS Biotech. Nous sommes la seule CRO au monde à proposer un modèle de neuropathie chimio-induite, un modèle reproduit chez l'animal à partir d'observations cliniques humaines. » Un bel exemple de l'application de la recherche



MARTINE LEMAIRE (PORSOLT & PARTNERS) : « LA MAJORITÉ DE NOS CLIENTS SONT DES BIOTECH DE PETITE TAILLE QUI ONT BESOIN D'ÊTRE GUIDÉES ET CONSEILLÉES À UN STADE PRÉCOCE POUR LE DÉVELOPPEMENT DE LEURS PRODUITS »

translationnelle chère au Pr. Dominique Marininchi. La plupart du temps, « nous ne savons pas sur quelle molécule nous travaillons, ce qui assure une objectivité maximale à notre évaluation, poursuit le pdg. Dans d'autres cas, de véritables partenariats s'installent avec nos clients. Nous sommes alors impliqués dans la réflexion en tant qu'expert et nous proposons des études sur mesure. » Une CRO privée ultraspécialisée est un avantage pour les sociétés qui préfèrent travailler

### L'Europe carrefour de développement

L'Europe est un espace privilégié pour le développement en phase I et II des produits des biotech européennes, mais également pour les biotech américaines. Ces dernières ont en effet tout intérêt à développer en partie leurs molécules en Europe « afin de pouvoir présenter aux big pharma un dossier américano-européen qui a davantage de poids ». Les CROs de taille européenne sont attractives pour les biotech du fait de leur taille, de leur prix mais également de la qualité et de l'équilibre du partenariat qui peut s'instituer.

avec une structure de services en R&D, très réactive, plutôt qu'avec des groupes académiques moins sensibilisés à certains objectifs, notamment de qualité et de délai, enjeux stratégiques majeurs du monde industriel. « Nous proposons des protocoles parfaitement adaptés aux besoins très particuliers de nos clients. Notre spécialisation permet ensuite de les conseiller sur les développements futurs à envisager et cela mieux que ne le ferait une CRO généraliste. Par ailleurs, nous continuons à mener des programmes de recherche autour de nouveaux modèles expérimentaux, dont certains en partenariat avec des laboratoires universitaires et privés, afin de maintenir notre image de spécialiste. » L'intégration réussie d'ANS Biotech au sein d'une plateforme hospitalo-universitaire montre que les collaborations de ce type sont un des facteurs clés d'attractivité de l'Hexagone pour les biotech.

### CRO française de niche

Porsolt & Partners Pharmacology, créée il y a plus de 25 ans, est une CRO française de niche. Elle est, en effet, spécialisée dans l'évaluation préclinique de l'efficacité potentielle et des effets secondaires de nouvelles substances sur des modèles animaux, couvrant différents domaines thérapeutiques notamment le système nerveux central et la douleur. 85 % des revenus de Porsolt & Partners proviennent de clients à l'étranger, 30 % en Amérique du Nord et 50 % en Europe (hors France), « là où se trouve l'essentiel du marché », explique Martine Lemaire, chargée du développement commercial. « La majorité de nos clients sont des biotech de petite taille qui ont besoin d'être guidées

et conseillées à un stade précoce pour le développement de leurs produits : méthodes appropriées à employer, études à réaliser, financements nécessaires, éventualité d'échec... « Les big pharma les dirigent souvent vers des CROs comme la nôtre, précise Martine Lemaire, notamment lorsqu'elles souhaitent prendre en licence une molécule issue d'une biotech. » Le marché des CROs est

amené à se développer puisque la plupart des innovations des big pharma sont maintenant issues des biotechnologies, par ailleurs de plus en plus nombreuses. En France, ce marché est cependant limité, non pas en raison de l'absence de talents et d'idées mais probablement à cause des obstacles qui jalonnent la création d'entreprise dans l'Hexagone. A cet égard, la faible fréquentation des étrangers, même européens, au salon Eurobio reflète le manque d'attractivité de la France, malgré les efforts combinés des institutionnels et des industriels engagés ces dernières années.

### CROs et biotech : un partenariat adapté

Les sociétés de biotechnologies, toute taille confondue, représentent 60 % du nombre de projets de développement de i3 research, alors que la majorité du chiffre d'affaires est réalisé avec les big pharma et les larges biotech. Les biotech aujourd'hui externalisent de plus en plus leur développe-

>>>

Il est des domaines,  
où le partenaire  
est au cœur  
de l'enjeu\*

Etudes cliniques  
Enquêtes épidémiologiques  
Bon usage et  
impact de santé publique

\* Enjeu : Ce que l'on peut gagner  
ou perdre dans une entreprise.

R C T S

études cliniques

38, rue du Plat - 69002 LYON  
Contact Édith Desmet : 04 37 45 17 30  
Fax : 04 37 45 17 49  
Mail : er@rcts.fr - Site : www.rcts.fr

Manque  
d'attractivité  
de la France



**MICHEL ABITEBOUL (QUINTILES) :**  
« L'INVESTISSEMENT DANS LES BIOTECH REPRÉSENTE LA SANTÉ DU FUTUR ET LE FUTUR DES CROs »

>>> ment en le confiant aux CROs. En général, la demande de la majorité des biotech est moins importante que celle des grands groupes pharmaceutiques. Ainsi, « le développement par les CROs des molécules issues des biotech ne comprend en général qu'un seul essai ou deux, alors que les contrats passés avec les big pharma peuvent concerner un programme entier de développement comportant plusieurs essais cliniques », explique Ralph Mousalli, directeur général de i3 France. De plus, si les biotech font appel à plusieurs CROs lors d'un appel d'offres, les big pharma et les larges biotech utilisent un nombre limité de partenaires, souvent en mode de « preferred partner ». De ce fait, les montants des contrats et le volume de sous-traitance sont souvent plus importants avec les big pharma qu'avec les biotech. Les relations des CROs avec les larges biotech internationales et les big pharma sont identiques, car ces entreprises ont le même mode de fonctionnement et une sous-traitance similaire, qui débute le plus souvent lorsque le projet est bien défini. Les biotech de plus petite taille impliquent les CROs plus en amont, car elles recherchent une expertise médicale, scientifique et opérationnelle qui va leur per-

mettre de mieux positionner leur développement et leur projet, souvent indépendamment de considérations marketing. Une fois le projet défini, la dynamique de mise en place et de suivi est aussi très différente. En effet, la CRO doit développer avec les petites biotech une communication et un accompagnement beaucoup plus soutenus, incluant le top management. « La CRO est parfois amenée à « coacher » et accompagner certaines biotech : c'est le cas par exemple des biotech américaines qui découvrent la diversité et la complexité de la mise en place de leurs essais en Europe ». Parfois, les biotech s'appuient sur des structures intermédiaires, afin de sélectionner voire dans certains cas gérer les CROs. La CRO se retrouve alors dans une relation tripartite et donc plus complexe. Dans certains cas, cela peut conduire à une duplication de tâches en particulier pour la partie liée à la gestion de projet. Il convient alors de bien définir en amont les rôles et responsabilités de chacun.

## Les biotech, le futur de la santé et des CROs

La taille des sociétés biotech, qui demandent à Quintiles, leader mondial des CROs de développer cliniquement leurs molécules, s'échelonne de la très petite entité jusqu'à des « mégabiotech » internationales comme Amgen et Genentech. Pour une biotech de petite taille, travailler avec une entreprise internationale comme Quintiles lui permet de profiter de sa très longue et très vaste expérience méthodologique, scientifique et réglementaire, mais aussi de son expérience auprès des investigateurs et des différentes instances gouvernementales. « Cette expérience accumulée permet d'éviter certains pièges potentiels et de gagner ainsi du temps de développement », explique Michel Abiteboul, vice-président corporate development de Quintiles. En contrepartie, son prix est parfois plus élevé, mais pleinement justifié. Pour les méga biotech et les big pharma, le développement mondial d'une molécule

### Une CRO membre de France Biotech

Les étapes précoces de développement clinique des molécules innovantes doivent être menées avec les standards méthodologiques et réglementaires internationaux (FDA, EMEA) afin de maximiser les chances de valorisation des produits, ce qui exige un nouveau savoir-faire. Ces études font souvent appel à des designs adaptatifs et nécessitent une gestion de projet pluridisciplinaire intégrant des ressources spécialisées (IVRS, EDC, imagerie médicale, unités de recherche pour des mesures nouvellement développées, nombreux comités). La culture R&D du développement clinique (autrement dit la R&D en R&D) s'étiole en Europe et en France, il est difficile de trouver une CRO qui conçoive, puis réalise la totalité d'un plan de développement international, utilisant les outils méthodologiques nouveaux spécifiques aux biotech, apte à être validé par les instances, explique Antoine Périer, pdg de Cardinal Systems. Et la valorisation industrielle des produits issus des biotech n'est pas optimale. Face à cette carence de moyens, Cardinal Systems a investi en R&D pour apporter des solutions innovantes aux nouveaux besoins de développement et participer à la création d'un nouveau tissu industriel dans le monde de la santé. Elle a été la première CRO de R&D à devenir membre associé de France Biotech (2001), afin d'accompagner les sociétés biotech à mener au mieux leur développement avec les méthodes et outils les plus récents. Les méthodes et les outils de Cardinal Systems ont été reconnus par le ministère de la Recherche, ce qui a permis d'obtenir le soutien financier de l'OSEO (Anvar-BDPME). « Par notre recherche, nous sommes comparables au niveau scientifique, technique et réglementaire aux CRO américaines spécialisées biotech, souligne Antoine Périer. C'est pourquoi, nous sommes un acteur international reconnu pour la conception et la réalisation de plans de développement innovants pour les besoins des thérapeutiques de demain. »



ANTOINE COURNOT (THÉRAPHARM) : « LE DIRIGEANT D'UNE BIOTECH EST GÉNÉRALEMENT UN CHERCHEUR TRÈS SPÉCIALISÉ QUI N'A PAS LE SAVOIR-FAIRE POUR DÉVELOPPER UNE MOLÉCULE AU SENS CLINIQUE. CE N'EST PAS SON MÉTIER. »

nécessite de s'adresser au savoir-faire des quelques CROs, comme Quintiles, qui sont des outils centralisés de l'« outsourcing » du développement des molécules stratégiques et qui possèdent l'expérience des contraintes d'un tel développement. Quintiles évalue systématiquement la fiabilité financière de ses clients biotech et la faisabilité des projets, évaluation qui peut amener parfois au refus du projet. L'entreprise considère en effet « qu'elle a pour mission de conseiller ses clients, de leur faire connaître son avis sur les projets et de proposer si besoin des modifications », précise Michel Abiteboul. Il ajoute que « le besoin des petites biotech étant différent de celui des big pharma, nous avons des équipes spécialisées biotech qui proposent un accompagnement scientifique et humain spécifique ». Par ailleurs, Novaquest, filiale financière de Quintiles, a été créée au départ à la demande des biotech pour cofinancer et partager les ris-

ques du développement de certaines molécules. Ce partenariat qui concerne le développement, l'enregistrement et la commercialisation est une offre de service très attractive pour les biotech, qui représentent aujourd'hui 60 % des produits en développement. Pour Michel Abiteboul, « cet investissement dans les biotech représente la santé du futur et le futur des CROs ».

### CROs et biotech, partenaires naturels

70 % des clients des CROs sont aujourd'hui des sociétés de biotechnologie, qui sont accompagnées très en amont du développement des futures thérapeutiques. Pour mener au mieux les projets, CROs et biotech entretiennent ainsi des relations de partenariats durables, et font un bout de chemin ensemble. Les CROs de petites tailles ou de tailles moyennes sont des structures plus adaptées au profil des biotech, elles aussi de petite taille. Pour assurer le déroulement optimal d'un projet, les CROs sont amenées à intervenir à un stade précoce auprès des biotech. Le dirigeant d'une biotech est généralement un chercheur très spécialisé qui n'a pas le savoir-faire pour développer au sens clinique une molécule car ce n'est pas son métier, explique Antoine Cournot, président de Thérapharm et de la Fédération européenne des CROs (EUCROF). Or, entre la création du produit innovant et le début du développement clinique, plusieurs années s'écoulent. Durant cette période, les biotech ont besoin d'être conseillées et accompagnées. Leurs interlocuteurs naturels sont les CROs qui les aident à définir les plans de développement et les budgets nécessaires, afin de lever les fonds correspondants le moment venu. Cependant, les CROs ne débutent les études de développement que deux à trois ans après les avoir conçues. « En général, je ne facture généralement pas le conseil en amont des études cliniques, lorsqu'un accord de collabora-

tion future pour le développement est programmé, précise Antoine Cournot. Finalement, notre rôle est beaucoup plus celui d'un partenaire que celui d'un sous-traitant. Cette situation rend les relations beaucoup plus agréables, car le travail de la CRO est valorisé. Par ailleurs, les relations entre entreprises de tailles équivalentes sont plus simples, plus directes et plus efficaces. » Avec les laboratoires pharmaceutiques classiques, les CRO, du fait de leur taille, ont un rôle de sous-traitant, qui est forcément moins valorisant.

Au total, les CROs ont des relations d'accompagnement doublées d'un réel partenariat avec les biotech. Ce partenariat offre une « visibilité de travail sur plusieurs années, une situation particulièrement appréciable, à condition d'être très disponible ». Cependant, les biotech sont des entreprises fragiles, donc à risque, en raison de leur petite taille. Le risque d'impayés lié à l'impasse d'un développement est en effet important. Un sujet d'inquiétude qui grandit du fait de la situation internationale actuelle. Antoine Cournot s'interroge et s'inquiète à juste titre « sur la stabilité des biotech face à la crise financière et économique en cours, surtout quand elles ont des fonds publics derrière elles. Le crédit impôt recherche va-t-il être maintenu, l'Etat pourra-t-il le supporter en période de crise ? ». La question est entière. ■

Emmanuel Cuzin

(1) Contract research organizations ou société de recherche sous contrat – CRO.

Quid de la stabilité des biotech face à la crise ?