

## > Création de valeur dans le secteur des Sciences de la Vie

Dans le Capital Risque, les entreprises du secteur des sciences de la vie se répartissent globalement en 3 grandes catégories : “entreprises biopharmaceutiques” (molécules thérapeutiques et thérapie cellulaire), “instruments médicaux et diagnostiques”, “informatique médicale”. Derrière chacune de ces catégories se cache une grande diversité d’entreprises devant s’appuyer sur des investisseurs patients pour atteindre leurs objectifs.

La valorisation et le risque associé peuvent différer fortement selon le stade de maturité dans lequel se trouve l’entreprise. Les trois stades caractéristiques du cycle de développement d’une entreprise de ce secteur sont :

- Le stade “amorçage/création” durant lequel l’objectif est de lancer le développement du produit,
- Le stade “pré-commercial” dont l’objectif est de mettre en œuvre la commercialisation du produit,
- Le stade de “la rentabilité” dont l’objectif est de devenir profitable.

Les investisseurs en Capital Risque se focalisent principalement sur le deuxième stade de développement même si certains peuvent également intervenir sur le premier. Cela permet d’allier les contraintes de temps de détention des participations à un potentiel de multiple de valorisation élevé. Compte tenu de la complexité du processus réglementaire, des délais importants requis et de l’incertitude liée à la pré-commercialisation du produit, la mise sur le marché du produit constitue une étape majeure dans la création de valeur de l’entreprise.

Le présent document s’intéresse plus particulièrement à la valorisation des entreprises biopharmaceutiques dans les premières phases de leur développement. En effet, parmi les sociétés du secteur des sciences de la vie, celles-ci sont les plus difficiles à valoriser. Avant d’investir dans une société du secteur des sciences de la vie, il est important de bien comprendre les spécificités associées à ce type d’investissement. La sélection d’une entreprise de cette nature requiert donc une bonne connaissance des facteurs d’appréciation de sa valeur actuelle et potentielle. C’est cette expertise qui a été développée par les équipes d’investissement spécialisées sur ce secteur.

### ANALYSE DE LA CRÉATION DE VALEUR

#### ● Une succession d’étapes à risque

De nombreux facteurs de risques sont inhérents à la nature complexe des biotechnologies et évoluent en fonction de l’avancement de leur développement.

Le processus de développement de nouveaux médicaments comprend différentes phases :

- 1 la phase de découverte,
- 2 la phase pré clinique,
- 3 la phase I,
- 4 la phase II,
- 5 la phase III,
- 6 la mise sur le marché,
- 7 le développement commercial.

1 Au stade de la découverte, des chimistes et des biologistes recherchent de nouveaux médicaments candidats parmi des millions de composés chimiques. Ils sélectionnent les plus prometteurs en fonction des résultats de leurs analyses, de leurs simulations et de leur expérience.

2 En phase pré clinique, la nouvelle entité moléculaire est testée au niveau de son activité pharmacologique et de sa toxicité dans un environnement artificiel puis sur les animaux pour en évaluer la non

dangereuse et confirmer les premiers effets bénéfiques du médicament candidat. A l’issue de la phase pré clinique, les candidats prometteurs doivent obtenir l’autorisation d’entrer en phase clinique (IND : Investigational New Drug Application) auprès des agences réglementaires.

3 Durant la phase I des essais cliniques, les tests sont conduits sur un petit nombre de volontaires sains pour recueillir des informations de toxicité et pour déterminer les gammes de doses non dangereuses. L’absorption et la distribution du médicament dans l’organisme sont également étudiées.

4 Pendant la phase II, les tests sont menés sur un plus large échantillon d’individus atteints de la pathologie visée par le médicament. A l’issue de cette phase, les résultats fournissent une indication sur le degré d’efficacité et le niveau d’innocuité du médicament. Ils permettent de déterminer la dose thérapeutique (dose permettant d’obtenir l’effet thérapeutique optimum).

5 Au cours de la phase III, des essais à grande échelle sont pratiqués sur des patients afin de confirmer l’efficacité du médicament. Le but de ces études est d’identifier des bénéfices statistiquement significatifs, notamment par rapport à un traitement de référence lorsqu’il existe, et d’observer toute éventuelle réaction négative pouvant survenir de façon non fréquente sur les populations de patients.

- ③ Si à l'issue de la phase III, l'entreprise estime disposer d'éléments suffisants et proprement documentés sur l'absence de danger et l'efficacité du médicament, elle demande l'autorisation de mise sur le marché (AMM en France ou NDA aux Etats-Unis). Le marketing du produit peut démarrer dès l'accord des autorités réglementaires.
- ⑦ L'entreprise organise alors sa stratégie de développement géographique et de communication auprès des segments thérapeutiques adressés dans le dossier d'AMM. Elle développe ainsi ses outils de suivi commercial afin de valider la bonne progression du développement de ses revenus.

## ● De nombreux éléments générateurs de valeur

Les ingrédients prédisposant à la création de valeur d'une entreprise biopharmaceutique sont nombreux et doivent tous être présents dans le projet, mais dans des proportions différenciées.

- **L'équipe dirigeante** : elle doit avoir de l'expérience pour accompagner l'entreprise dans les étapes successives de son développement et pour mettre en œuvre une stratégie de commercialisation adaptée.
- **Le stade de développement** : il donne une indication de la date à laquelle les premiers revenus pourront être perçus. Le processus de développement d'un nouveau produit peut être très long, pouvant aller jusqu'à 15 ans entre les premiers travaux de R&D (Recherche et Développement) et la mise sur le marché. Une entreprise disposant d'un produit en phase III devrait générer des revenus plus rapidement qu'une entreprise en phase I. Cela ne signifie pas pour autant qu'une entreprise en phase III constitue un meilleur investissement sur le long terme qu'une entreprise ayant un produit en phase I mais simplement que les premiers revenus devraient apparaître plus rapidement et que l'investissement est probablement moins risqué.
- **Le « pipeline » produit** : une entreprise disposant de plusieurs produits à différents stades de développement présente un profil de risque moindre qu'une entreprise ne disposant que d'un seul produit.
- **La qualité de la R&D** : la compréhension de la technologie développée peut être difficile. Dans ce cas, le développement de contrats de R&D avec de grands acteurs du secteur de la pharmacie est un indicateur témoignant du potentiel attendu de la technologie.
- **La propriété intellectuelle** : la technologie dans ce secteur peut être protégée par des brevets. La grande valeur des entreprises biopharmaceutiques provient de la connaissance matérialisée dans leurs brevets.  
Un brevet donne le droit exclusif d'exploiter la technologie pour une période de 20 ans ce qui fixe un cadre temporel strict au développement vers la commercialisation.
- **Le temps d'approbation réglementaire du produit, en vue de sa mise sur le marché** : il peut être de plusieurs mois.
- **Le marché visé** : son importance est directement liée au nombre de patients atteints de la maladie ciblée par le médicament développé. Alternativement, la nature de la maladie peut avoir un impact sur

l'intérêt du marché visé. Ainsi, le statut de médicament orphelin offre une exclusivité commerciale de 10 ans en Europe (EMA) et 7 ans aux Etats-Unis en plus d'autres avantages d'ordre fiscal et financier. Dans le cas de certaines maladies graves, une procédure spécifique permet de faciliter et d'exploiter le développement du produit. Enfin, sous certaines conditions spécifiques, il est possible de demander et d'obtenir une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) permettant de générer des revenus avant l'obtention de l'AMM (équivalente à une "Autorisation Définitive d'Utilisation").

- **Les performances obtenues lors des développements cliniques** : les résultats obtenus à l'issue de chaque phase donnent généralement des indications sur le potentiel réel du produit.
- **Le cadre réglementaire**

## MÉTHODES DE VALORISATION

Les entreprises biopharmaceutiques, et notamment celles ne générant pas de chiffre d'affaires, sont particulièrement difficiles à valoriser. Aucune méthode unique n'est applicable compte tenu de la diversité des sociétés et des marchés. Différentes méthodes de valorisation peuvent alors être utilisées en fonction du profil de l'entreprise. La valorisation de l'entreprise "à l'entrée" des investisseurs (prise de participation) résulte souvent d'une négociation et d'une perception de la valeur du projet d'entreprise. Les méthodes de valorisation présentées ci-après sont utilisables pour évaluer la valeur de l'entreprise à la "sortie" des investisseurs (revente de leur part).

### ● Méthode des comparables

La comparaison entre entreprises de même type, se trouvant au même stade de développement, est une méthode de valorisation généralement utilisée par les investisseurs. Une telle approche donne, en effet, une bonne indication sur le prix que les investisseurs sont prêts à payer pour une entreprise ayant atteint un certain stade de développement et un certain niveau de performance (on pourra par exemple comparer deux entreprises du domaine de l'oncologie ayant développé une molécule en phase I et entrant toutes deux en phase II).

Une comparaison basée sur une approche multicritère, allant au-delà d'une simple mesure absolue de la valorisation des entreprises, est également envisageable. Toutefois, ce type d'entreprise n'étant pas bénéficiaire, seuls les multiples de capitalisation sur chiffre d'affaires peuvent être utilisés. Une telle approche présente ses propres limites et doit être utilisée avec précaution. En effet, une entreprise biopharmaceutique fournissant un service dispose de revenus visibles et prévisibles à court terme, mais n'a pas forcément le potentiel d'appréciation d'une entreprise biopharmaceutique développant des produits thérapeutiques. Une telle entreprise peut ne pas avoir de revenus à court terme mais avoir le potentiel de générer un flux de revenus futurs très élevé si ses produits sont, in fine, commercialisés.

Enfin, les montants des capitaux requis pour mener à bien la mise sur le marché du produit constituent un élément important dans la valorisation de l'entreprise. Les entreprises biopharmaceutiques en phase amont de leur développement vont avoir d'importants besoins pour financer leur

R&D et leurs essais cliniques alors qu'elles ne génèrent généralement pas de revenus avant de nombreuses années. L'accès à des sources de capitaux autres que le Capital Risque et plus particulièrement les contrats de partenariats avec de grandes entreprises pharmaceutiques constituent des éléments à prendre en considération lors de l'appréciation de la valeur d'une entreprise.

## ● Méthode des « Discounted Cash Flows » (DCF)

La valeur des entreprises biopharmaceutiques ne réside pas dans leur capacité à générer des revenus à court terme mais plutôt dans leur capacité à mettre des produits à valeur ajoutée sur le marché. Ces entreprises ont des revenus généralement très faibles, non prévisibles, voire inexistantes. La méthode traditionnelle du DCF n'est pas utilisable pour les entreprises en phase amont de leur développement. Une telle approche surestime la valorisation réelle d'une telle entreprise car elle ne prend pas en compte les risques associés. La méthode du DCF est surtout utilisée pour les entreprises biopharmaceutiques ayant déjà des produits sur le marché et pour lesquelles des prévisions de ventes et de cash-flows (ie de flux monétaires) peuvent être raisonnablement établies.

## ● Méthode de la Valeur Actuelle Nette ajustée des risques (rVAN)

Dans le cas d'une entreprise en phase amont de son développement, le portefeuille des produits, qu'il soit au stade de R&D ou au stade clinique, doit être analysé pour estimer la valeur actuelle et future de l'entreprise. Le potentiel de marché de chaque produit est apprécié ainsi que les délais nécessaires avant sa mise sur le marché. Etant donné le niveau très élevé d'échecs lors des essais cliniques, toutes les molécules en développement n'atteignent pas le marché. Le chiffre d'affaires estimé pour une molécule en développement doit donc être ajusté par la probabilité que le médicament soit finalement approuvé et commercialisé. Les chances de succès au cours des différentes phases des essais cliniques peuvent être estimées à partir du recueil de données historiques.

Les probabilités de transition d'une phase à l'autre sont statistiquement les suivantes :

R&D - Préclinique :	25 %
Préclinique - Phase I :	45 %
Phase I - Phase II :	60 %
Phase II - Phase III :	65 %
Phase III - Enregistrement :	75 %
Enregistrement - Mise sur le marché :	85 %
d'où R&D / Mise sur le marché :	< 3 % (taux de probabilité de transition)

Ces probabilités peuvent le cas échéant être ajustées plus finement pour chaque phase selon la nature du produit développé. Ainsi, en moyenne, une molécule entrant en phase II a entre 15 % et 40 % de chances d'être qualifiée pour le marché. Lorsqu'une molécule entre en phase II, le chiffre d'affaires potentiel estimé doit donc être multiplié par un coefficient compris entre 15 % et 40 % pour prendre en compte les chances que cette molécule soit effectivement commercialisée. L'ajustement du risque réduit ainsi considérablement la valeur actuelle nette (VAN). La valeur actuelle nette ajustée du risque, la rVAN, constitue par conséquent

une meilleure estimation de la valeur actuelle du produit que la simple VAN. Le taux de succès des essais cliniques est un élément déterminant du calcul de la valeur réelle d'une entreprise biopharmaceutique développant une molécule. De même, les prévisions de ventes, les coûts et les durées de développement du produit doivent également être pris en compte dans ce calcul. La valeur actuelle nette ajustée des risques (rVAN) est alors obtenue par la formule :

$$rVAN = \sum_{i=0}^n VAN CiRo / Ri$$

- Ro = risque actuel (probabilité que le produit atteigne le marché et donc le cash flow final).
- Ri = risque évalué après que i années se soient écoulées avec succès (probabilité au temps i d'atteindre le cash-flow final).
- Ro/Ri = probabilité actuelle d'atteindre le cash-flow à la période i.
- Ci = cash-flow à la période.

## EXEMPLE PRATIQUE <sup>(1)</sup>

L'entreprise BIOTEC développe une molécule pour laquelle les développements pré cliniques sont positifs et dont la propriété intellectuelle est validée. BIOTEC, qui s'apprête à entrer en phase I, recherche des capitaux auprès d'investisseurs en Capital Risque.

### ● Part de marché visée

Le marché visé par le médicament candidat est estimé à 5 800 M€ par an. Afin d'estimer la part de marché accessible à ce nouveau produit, les parts de marché et les positionnements des médicaments concurrents sont évalués. Ce marché étant très compétitif, une part de 5 % est retenue pour le candidat. Le potentiel de ventes annuelles est donc de 290 M€.

### ● Revenus disponibles

Les coûts directs d'exploitation sont estimés à 60 % des revenus pour le marketing et la commercialisation et à 5 % des revenus pour les royalties versées à l'université ayant découvert la molécule. Finalement, 35 % du chiffre d'affaires escompté revient à l'entreprise, soit un montant annuel de 100 M€.

Le brevet ayant été déposé il y a deux ans, il est valable pour les 18 prochaines années. Il faudra 8 ans pour réaliser les essais cliniques et obtenir la mise sur le marché ; le retour de revenus pour BIOTEC est donc estimé à 100 M€ x 10 = 1 000 M€.

### ● Prise en compte des coûts, des risques et du temps

Pour déterminer la valeur actuelle de l'entreprise pour l'investisseur, il convient de prendre en compte et d'intégrer dans cette estimation l'impact des coûts, des risques et de la durée de chaque phase du développement.

(1) : Nature Biotech, sept. 01, vol. 19

- **Les coûts :**

→ Phase I : 60 patients x 15 000 € :	900 000 €
→ Phase II : 200 patients x 15 000 € :	3 000 000 €
→ Etudes animales en support de la phase II :	1 000 000 €
→ Phase III : 2 000 patients x 7 500 € :	15 000 000 €
→ Etudes animales en support de la phase III :	1 500 000 €
→ Approbation des autorités réglementaires :	1 600 000 €
<b>→ Le total des coûts est de :</b>	<b>23 M€</b>

- **Les risques :**

Il n'est pas suffisant de soustraire simplement ces coûts du montant du retour financier attendu pour estimer la valeur de BIOTEC. Un tel calcul impliquerait, en effet, que chaque phase clinique soit un succès. En réalité, les essais cliniques d'un médicament doivent être considérés comme une série d'étapes à hauts risques. Le franchissement avec succès d'une étape permet de passer à l'étape suivante avant d'atteindre in fine le marché et le véritable retour financier. A chaque étape est associé le coût de l'essai clinique.

Pour la molécule de BIOTEC en cours de développement, la probabilité de mise sur le marché estimée au début de chaque phase est la suivante :

→ Pré clinique :	10 %
→ Phase I :	20 %
→ Phase II :	30 %
→ Phase III :	67 %
→ Autorisation de mise sur le marché :	81 %

Les coûts ajustés du risque sont les suivants :

→ Phase I :	
900 000 x 20 % / 20 % :	900 000 €
→ Phase II :	
3 000 000 x 20 % / 30 % :	2 000 000 €
→ Etudes animales en support de la phase II :	
1 000 000 x 20 % / 30 % :	670 000 €
→ Phase III :	
15 000 000 X 20 % / 67 % :	4 500 000 €
→ Etudes animales en support de la phase III :	
1 500 000 X 20 % / 67 % :	450 000 €
→ Demande d'AMM :	
1 600 000 x 20 % / 81 % :	400 000 €
<b>→ La somme des coûts ajustés des risques est égale à :</b>	<b>8,9 M€</b>

La valeur de BIOTEC, ajustée des risques, est donc égale au retour ajusté du risque diminué du coût ajusté du risque soit :

→ <b>1000 M € x 20 % - 8,9 M € =</b>	<b>191 M €</b>
--------------------------------------	----------------

- **Le temps :**

Pour calculer la valeur actuelle réelle de BIOTEC, le facteur temps doit aussi être pris en compte puisque l'investisseur va rechercher dans son placement non seulement à maximiser son multiple d'appréciation de valeur mais aussi à optimiser le temps d'immobilisation de ses capitaux. C'est par le calcul de la valeur actuelle des futurs cash-flows que temps et valeur peuvent être combinés.

Les durées prévues pour chaque phase sont les suivantes :

→ Phase I :	1 an
→ Phase II :	2,5 ans
→ Phase III :	3,5 ans
→ Autorisation de mise sur le marché :	1 an

En considérant un taux d'actualisation de 20 %, taux de référence généralement retenu pour les investissements en Capital Risque dans le domaine des biotechnologies, le calcul de la valeur actualisée ajustée du risque devient :

- **Somme des cash flows futurs actualisés et ajustés du risque :**

$$\begin{aligned} & (\text{soit revenu annuel} \times \text{probabilité}) \times \text{taux d'actualisation} \\ & (100\,000\,000 \times 20 / 100) / (1,2)^8 \\ & + (100\,000\,000 \times 20 / 100) / (1,2)^9 \\ & + \dots \\ & + (100\,000\,000 \times 20 / 100) / (1,2)^{17} \end{aligned}$$

**Soit un total de : 23,4 M€**

- **Somme des coûts ajustés du risque actualisés selon la formule :**

$$rVAN = \sum_{i=0}^n VAN C_i R_0 / R_i$$

$$\begin{aligned} & (900\,000) / (1,2)^1 \\ & + (2\,000\,000 + 670\,000) / (1,2)^{2,5} \\ & + (4\,500\,000 + 450\,000) / (1,2)^{3,5} \\ & + (400\,000) / (1,2)^1 \end{aligned}$$

**Soit un total de : 5,4 M€**

Dans cet exemple et avec les hypothèses retenues, la valeur (rVAN) de BIOTEC ressort à : 23,4 M€ - 5,4 M€

**rVAN = 18 M€**