

Cephalon

Pleins feux sur la croissance externe

La société biopharmaceutique américaine, qui fête cette année ses 20 ans, a bâti sa croissance sur une stratégie originale. Elle repose sur l'acquisition de sociétés, de produits et de technologies. Un modèle opportuniste et efficace, appelé à perdurer.

Groupe pharmaceutique ou biotechnologique ? La question n'en est pas une pour Frank Baldino, son président et fondateur, pour qui Cephalon est bien une société biopharmaceutique, axée sur les produits de spécialité. Si sa taille reste modeste à l'échelle des géants de la pharmacie mondiale, sa croissance a été spectaculaire au cours des dernières années, avec un chiffre d'affaires passant de 115 millions de dollars en 2000 à près d'1,8 milliard en 2006, en progression annuelle moyenne de près de 60 %. Cephalon est classée au 6^{ème} rang des sociétés de biotechnologie aux Etats-Unis.

Une stratégie marketing efficace

Dans l'univers pharmaceutique, Cephalon a su mettre en place une stratégie originale, reposant largement sur la croissance externe, à travers le rachat de sociétés, de produits ou de technologies permettant de développer de nouvelles formes galéniques. L'objectif est d'avoir un modèle permettant de limiter les risques liés au développement de nouvelles molécules.

Le groupe a donc multiplié les acquisitions au cours des années passées afin d'intégrer ses produits à des « Business

Units » déjà en place et profitables. Parmi les rachats les plus importants, celui de l'américain Anesta, en 2000, lui a permis d'acquérir Actiq® (fentanyl), destiné au traitement des douleurs paroxystiques cancéreuses, et transformé depuis en produit majeur avec 580 millions de dollars de ventes en 2006, contre 20 millions lors du rachat. Une réussite commerciale indéniable. De même, le laboratoire français Lafon, racheté fin 2001, a permis à Cephalon d'acquérir son actuel produit leader, le Provigil® (modafinil), indiqué dans la somnolence diurne excessive. Il devrait être le premier produit du groupe à dépasser le milliard de dollars, grâce notamment à un accord de co-promotion signé avec Takeda en 2006 aux Etats-Unis (le marché américain représente plus de 90% des ventes du produit en 2007), accord visant à élargir la cible des visiteurs médicaux aux médecins généralistes et non plus aux seuls spécialistes. La stratégie semble porter ses fruits puisque, près de 10 ans après son lancement, les ventes sont en hausse de 19 % sur les 9 premiers mois de 2007. En 2004, Cephalon a également acquis CIMA, à l'origine de la technologie utilisée pour Fentora® (fentanyl oravescent), le successeur d'Actiq®, lancé aux Etats-Unis fin 2006.

Des acquisitions en nombre

LE SITE DE CEPHALON
À NEVERS (NIÈVRE).



Une menace générique limitée

Cephalon, à l'exception toutefois d'Actiq®, a des brevets encore valides sur ses produits majeurs. Actiq® est soumis à la concurrence de génériques depuis septembre 2006 aux Etats-Unis (dont un commercialisé par Cephalon), ce qui a entraîné une chute de ses ventes de 61 % sur les neuf premiers mois de 2007. Il est protégé jusqu'en 2013 en Europe. Le lancement de Fentora®, son « follow-on », en 2006, ne suffira pas à combler la perte, au moins à terme. Cette nouvelle formulation, sous forme de comprimé gingival, est protégée jusqu'en 2020 au moins, et pourrait permettre, grâce à un « label » plus étendu (en novembre 2007, Cephalon a déposé une demande d'AMM auprès de la FDA chez les patients non cancéreux) d'élargir le marché à 3 millions de patients aux Etats-Unis selon le groupe, contre moins de 500 000 pour Actiq®. Concernant le reste du portefeuille, Provigil® est protégé jusqu'en 2012. Son successeur, Nuvigil® (armodafinil), autorisé en 2006 et protégé jusqu'en 2023, devrait être lancé en 2010. De son succès dépendra notamment la croissance future de la franchise SNC. Le démarrage de Vivitrol® (naltrexone), un traitement mensuel injectable lancé aux Etats-Unis en 2006, et commercialisé auprès des spécialistes sur le marché potentiellement important de la dépendance alcoolique (18 millions d'américains concernés, dont plus de deux millions en recherche de traitement selon le NIAAA 1), est en effet plutôt lent. Son principal concurrent, Campral® (acamprosate calcium), des laboratoires Forest, enregistre d'ailleurs, trois ans après son lancement, des ventes décevantes estimées à moins de 30 millions de

dollars par les analystes. Cephalon a décidé de réduire ses efforts marketing sur Vivitrol® en 2007. Une bonne surprise pourrait cependant venir du myorelaxant Amrix® (cyclobenzaprine hydrochloride), acquis en août 2007, et qui vient tout juste d'être lancé aux Etats-Unis.

Nouvelle classe, nouveaux marchés

L'analyse de la répartition des ventes montre la prépondérance à la fois des Etats-Unis et du système nerveux central (SNC), anti-douleurs compris, qui représentent chacun plus de 80 % du chiffre d'affaires de Cephalon en 2007. D'où la volonté récente du groupe de réduire cette dépendance, en se positionnant sur une nouvelle classe, la cancérologie, et sur un nouveau marché, l'Europe. Pour accélérer son arrivée en oncologie, Cephalon a acquis l'américain Salmedix en 2005. Outre une force de vente déjà en place, Salmedix détenait dans son portefeuille un produit de chimiothérapie prometteur, Treanda® (bendamustine), pour lequel Cephalon a obtenu le statut de médicament orphelin et déposé un dossier d'enregistrement auprès de la FDA en septembre 2007, dans la leucémie chronique lymphoïde. Une décision est attendue début 2008. D'autres essais sont en cours, notamment dans le lymphome non hodgkinien, indication pour laquelle Cephalon a présenté fin 2007 des résultats de phase III positifs et déposé un dossier auprès de la FDA fin décembre. Il s'agit d'un segment important, avec près de 400 000 malades aux Etats-Unis, et plus de 50 000 nouveaux cas par an. Fin 2005, cette fois plutôt dans l'optique d'accroître sa présence en Europe, Cephalon a acquis l'anglais Zeneus Pharma.

Le groupe commercialise désormais environ 25 produits en Europe et possède une présence directe sur les 5 principaux marchés ainsi qu'en Pologne et au Bénélux. D'autres acquisitions sont envisagées, notamment dans le domaine des maladies orphelines. Ces nouveaux investissements se justifient par une récente étape franchie par Cephalon : le développement en interne de lestaurtinib (CEP-701), une thérapie ciblée concernant 25 à 30 % des malades atteints de leucémie myéloïde aigüe. Ce médicament devrait également être lancé en Europe d'ici 2010, contrairement à Treanda®, pour lequel Cephalon ne détient pas les droits européens.

Au bout du compte, si, en 2007, la croissance du chiffre d'affaires devrait être ralentie par rapport aux années récentes, le lancement de nouveaux produits, notamment en oncologie, et le développement du marché européen devraient permettre à Cephalon de renouer avec une croissance soutenue à partir de 2008. Selon le groupe, le chiffre d'affaires en oncologie pourrait atteindre 500 millions de dollars en 2010, tandis que l'Europe, à court terme, devrait représenter environ 40 % des ventes totales. A moyen terme, le développement des activités dans les pays émergents, principalement la Chine, constituera un nouveau relais de croissance. Selon Frank Baldino, outre les maladies infectieuses, le cancer est de plus en plus souvent diagnostiqué par les hôpitaux chinois et ce segment pourrait donc devenir important pour les laboratoires impliqués, Cephalon compris. ■

Valérie Moulle

(1) National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.

Frank Baldino, président

Cephalon ou le triptyque gagnant

Le pdg de Cephalon revient sur la stratégie originale d'un groupe qui affiche un chiffre d'affaires en croissance, un pipeline qui s'enrichit, une rentabilité en hausse. Déjà déclinée sur ses deux principaux axes thérapeutiques, Cephalon poursuit dans la même veine sur l'oncologie et l'Europe.

Votre stratégie repose sur l'acquisition de sociétés et de produits. Allez-vous poursuivre dans cette voie ?

● Oui ! Développer un nouveau médicament prend du temps, entre 11 et 15 ans, coûte très cher, et les taux d'échec sont élevés. C'est pourquoi nous avons élaboré une stratégie spécifique pour réduire les risques tant géographiques que liés au développement de nouveaux produits. Cette stratégie consiste à mettre en place une activité profitable à travers le rachat de sociétés et de produits existants, ce qui nous permet parallèlement de financer une activité de R&D et donc de découvrir et développer de nouveaux médicaments. Nous allons poursuivre dans cette voie, notamment en Europe, qui représente un de nos axes de développement majeurs. Notre objectif est d'y réaliser 40% de nos ventes à court terme, contre 20% actuellement.

Cephalon a une taille relativement modeste. Est-ce un handicap, notamment en R&D ?

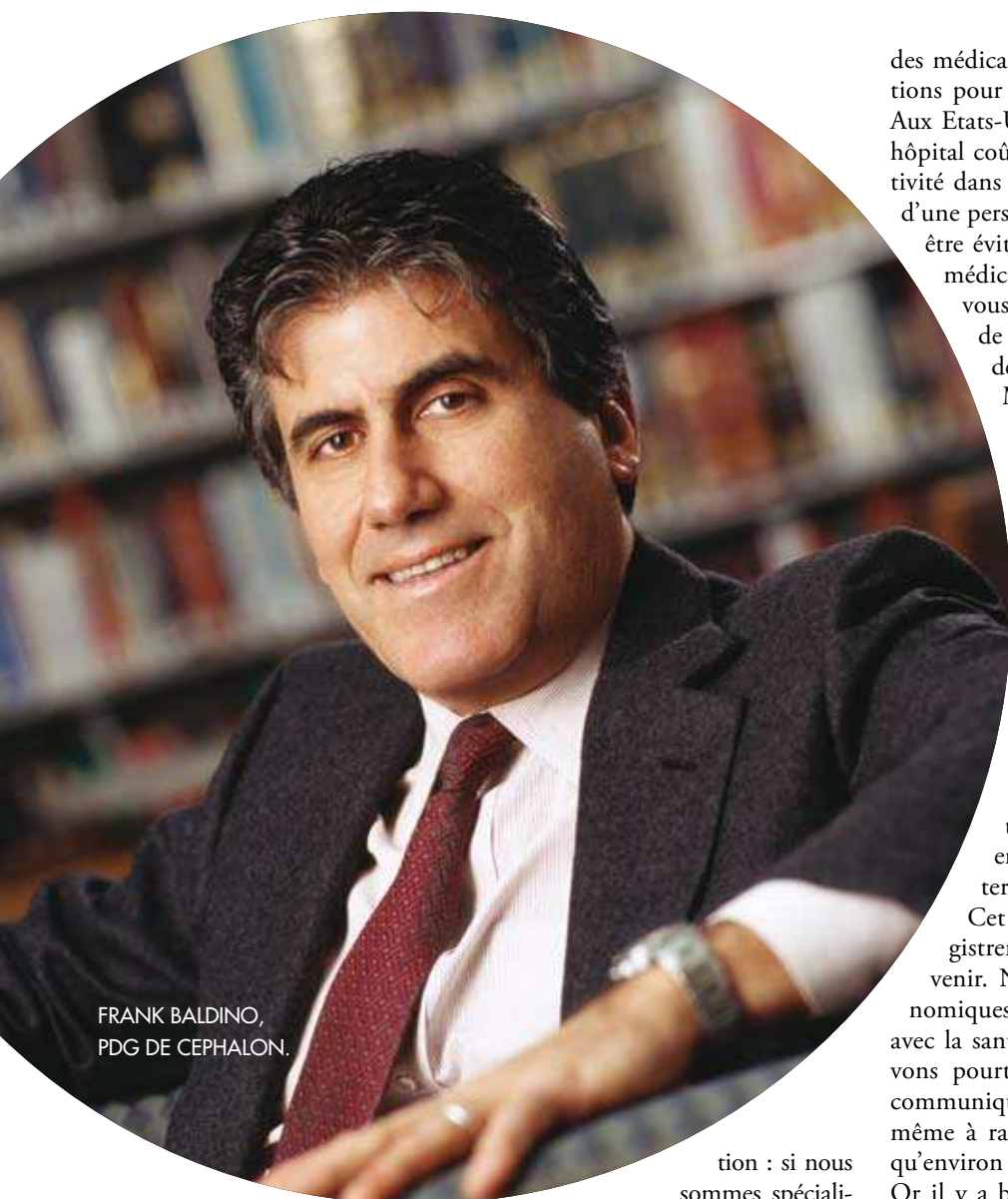
● Cephalon compte environ 3 000 salariés pour deux milliards de dollars de chiffre d'affaires. Je ne pense pas qu'il faille être gros pour réussir. Ce n'est pas forcément compétitif. Si vous regardez l'évolution de l'industrie pharmaceutique, c'est aujourd'hui plus compliqué pour les grandes entreprises. Prenez l'exemple des grands groupes pharmaceutiques

internationaux qui enregistrent un chiffre d'affaires annuel de plusieurs dizaines de milliards de dollars. Les actionnaires veulent une croissance d'au moins 8 à 10 % par an. Comment trouver plusieurs milliards de dollars de ventes nouvelles chaque année ? C'est extrêmement difficile. Pour ce qui est de la R&D, notre budget est de plus de 400 millions de dollars. Je sais que Pfizer dépense sept milliards de dollars. Mais je ne pense pas que la science soit affaire de volume. Les grandes découvertes ont toujours été faites par une poignée de scientifiques brillants, jamais par des armées de gens. Quand on regarde ce que les grandes entreprises ont découvert et développé avec ces milliards de dollars, ce n'est pas plus que ce que les entreprises ont fait avec 500 millions de dollars. Découvrir de nouvelles choses est une question d'approches et de motivation.

L'industrie est une cible de choix

Vous vous positionnez sur une nouvelle classe, l'oncologie. Pouvez-vous expliquer cette démarche ?

● Au cours de nos recherches en médecine moléculaire, nous avons découvert un nouveau médicament, le lestaurinib (CEP-701), qui pourrait avoir un impact intéressant sur le traitement de la leucémie myéloïde aigüe, encore mal soignée aujourd'hui. Nous avons montré que les personnes qui ont une mutation du gène FLT3 répondent à ce médicament et connaissent une rémission complète dans 100 % des cas. C'est une découverte très importante. D'où notre interroga-



FRANK BALDINO,
PDG DE CEPHALON.

tion : si nous sommes spécialisés dans le système nerveux central, qui va donc développer et commercialiser ce nouveau produit ? Les problématiques sur les anticancéreux sont, en effet, très différentes de celles d'autres classes thérapeutiques. Nous avons tout de même pris la décision de nous orienter en oncologie. Et de le faire de la même manière que celle que nous avons utilisée jusqu'à présent pour bâtir notre compagnie. A savoir *via* le rachat de produits et de sociétés, aux Etats-Unis et en Europe, afin d'acquérir une force de vente opérationnelle. Ainsi, quand notre médicament sera approuvé, il intégrera directement une « Business Unit » oncologie profitable. Ce projet est très excitant, car il nous permet également de nous positionner sur le segment de la médecine personnalisée, qui consiste à prévoir quel médicament agira sur un patient. C'est ce vers quoi l'industrie doit se diriger et c'est ce que fait Genentech par exemple. Notre objectif en oncologie est ambitieux : nous voulons réaliser 500 millions de dollars de chiffre d'affaires dans le monde en 2010.

De nombreux gouvernements s'attaquent à la facture médicaments. Comment analysez-vous cette contrainte ?

● L'industrie est une cible de choix : c'est facile de s'attaquer à des groupes qui gagnent de l'argent en vendant

des médicaments. Pourtant, l'industrie est une des solutions pour remédier à la croissance de la facture santé. Aux Etats-Unis, une heure dans un service d'urgences à l'hôpital coûte 7 000 dollars, pris en charge par la collectivité dans le cadre de Medicare, par exemple, s'il s'agit d'une personne âgée. Or, nombre de ces visites pourraient être évitées par la bonne observance d'un traitement médicamenteux, beaucoup moins onéreux. Bien sûr, vous pouvez aussi demander aux gens de changer de style de vie : arrêter de fumer et de boire, faire de l'exercice, avoir une meilleure alimentation. Mais cela n'arrivera pas, même s'il faut, bien sûr, responsabiliser les gens sur leur santé... Dans 15 à 20 ans, les dépenses de santé seront si élevées qu'on ne pourra plus régler la facture et qu'on reviendra sur l'industrie pharmaceutique pour fournir la solution. On la considérera alors d'une autre manière.

Mais beaucoup jugent les prix des médicaments trop élevés...

● Il ne faut pas regarder simplement le prix mais plutôt le rapport coût/bénéfice, à la fois pour le patient et pour les systèmes de santé. Il faut que l'industrie, à l'instar de ce que font les gouvernements, mette en avant des arguments économiques à long terme et pas seulement des bénéfices médicaux. Cet aspect devra faire partie du dossier d'enregistrement d'un médicament dans les années à venir. Nous ne parlons pas assez des bénéfices économiques de notre industrie. Car gagner de l'argent avec la santé n'est pas une chose confortable. Nous devons pourtant commencer à le faire. L'industrie doit communiquer sur ce thème. Par ailleurs, je tiens tout de même à rappeler que les médicaments ne représentent qu'environ 10 % des dépenses de santé aux Etats-Unis. Or il y a beaucoup à réformer sur les 90 % restants...

Cephalon pourrait-il être une cible pour d'autres groupes ? Etes-vous prêt à être vendu sur le marché ?

● Je ne vends pas la compagnie, mais plus nous sommes profitables, plus nous sommes attractifs, c'est certain. La société est devenue profitable à partir de 2001-2002 et nous générons désormais beaucoup de cash, de l'ordre de 400 millions de dollars chaque année. Cet argent est utilisé pour financer nos opérations et pour rémunérer nos actionnaires. Nous sommes désormais très profitables. Or, si vous regardez les attentes des grands groupes pharmaceutiques, elles concernent l'accroissement de leur chiffre d'affaires, l'enrichissement de leur pipeline, l'amélioration de leur profitabilité. Cephalon a tout cela. Une offre serait la conséquence de notre succès. Ce n'est cependant pas ce que nous recherchons activement. Bien sûr, si cela doit arriver, cela arrivera. S'il y a une offre intéressante, permettant un bon retour sur investissement pour les actionnaires, je dois la prendre en compte et l'accepter. Ce n'est pas un choix, mais ma responsabilité fiduciaire vis-à-vis de mes actionnaires.

Propos recueillis par Valérie Moulle

Alain Aragues, président de Cephalon Europe

La France, une plateforme à conforter

Le président Europe de Cephalon revient sur la place de la France qui accueille le siège européen du groupe. D'importants investissements ont été réalisés. Leur pérennité dépendra de l'attractivité de l'Hexagone.



ALAIN ARAGUES,
PRÉSIDENT
DE CEPHALON EUROPE

Quelle est la place de l'Europe au sein du Groupe Cephalon ?

● Aujourd'hui, Cephalon Europe représente 20 % du chiffre d'affaires du groupe et emploie environ un millier de personnes dans des activités de R&D, production, stockage-distribution et commercialisation. Bien que présente en Europe depuis 1997, c'est grâce à l'acquisition en 2001 du Laboratoire Lafon en France – date à laquelle j'ai rejoint Cephalon – que notre société s'est développée en Europe. En 2005, l'acquisition de Zenus Pharma, spécialisé en oncologie, a permis à Cephalon d'avoir une présence directe dans 19 pays de la Communauté Européenne et des filiales en France, Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni, Irlande, Benelux et Pologne. A ceci vient s'ajouter une activité Export et des Partenariats avec la Grèce, la Turquie, l'Afrique Sub-Saharienne et les pays du Moyen Orient. Nous avons aussi pris la décision, il y a trois ans, d'installer notre direction européenne sur le site de

Maisons-Alfort. Une décision importante, car nous pouvions aussi réaliser cette implantation en Angleterre où nous possédions déjà trois sites. En France, nous réalisons plus de 30 % du chiffre d'affaires européen et nous employons plus de 450 personnes. Nous disposons de spécialités destinées aux généralistes, telles que Spasfon®, Naxy® et Mononaxy®.

Quelles sont les prochaines spécialités attendues en Europe ?

● Notre prochaine spécialité, en cours d'enregistrement, est destinée au traitement des douleurs paroxystiques chez les patients souffrant de cancers et devrait faire l'objet d'une mise à disposition pan-européenne, si toutefois nous obtenons des prix valorisant de façon acceptable cette innovation. En 2009-2010, le lestaurtinib (CEP 701), destiné au traitement de la Leucémie Myéloïde Aiguë et pour lequel des études cliniques sont en cours en Europe, viendra compléter notre portefeuille de produits en oncologie. Par ailleurs, notre souhait est de continuer à faire des acquisitions. Nous sommes notamment à la recherche de produits destinés à une population limitée, voire très limitée, de patients, ayant le statut de médicaments orphelins, réservés à un usage pédiatrique, même s'ils ne font pas partie de nos domaines thérapeutiques habituels.

Allez-vous continuer à investir en France ?

● Dire que nous souhaiterions plus de visibilité pour la conduite de nos activités en France est une évidence.

Cephalon a beaucoup investi en France, à la fois sur les sites industriels – 32 millions d'euros sur notre usine de principes actifs de Mitry-Mory, et récemment, 16 millions sur le site de Nevers pour doubler nos capacités de production de Lyoc – et sur notre Centre de Développement pré-clinique de Maisons-Alfort (18 millions). Ces investissements ont été décidés au moment du rachat du Laboratoire Lafon. Depuis, nombreuses sont nos spécialités qui ont subi soit une baisse de remboursement, soit une réduction significative de prix, voire même pour certaines, un retrait du marché. Le cas le plus marquant reste, en France, celui de Spasfon Lyoc® qui, suite aux mesures successives concernant les génériques, a vu son prix baisser de 50 % sur les trois dernières années. Nous soutenons l'objectif de réduction des dépenses de santé mais, actuellement, les génériques du phloroglucinol ont un prix deux fois plus élevé que celui du Spasfon® comprimé... Ne serait-il pas envisageable – même si cela paraît un peu brutal – de permettre une libre concurrence sur le prix des spécialités génériques ? Le médicament est un acteur reconnu du progrès thérapeutique et un accélérateur du développement économique d'un pays ou d'une région. Avec beaucoup d'optimisme, nous souhaitons que les entreprises qui investissent en France obtiennent la reconnaissance concrète et économique des investissements industriels et de recherche réalisés. ■

Propos recueillis
par Valérie Moulle

Bourse

Cephalon, une valeur à suivre

L'entreprise américaine, en rapide développement, offre toujours de belles perspectives de valorisation, avec un capital dispersé et une forte volatilité.

En l'espace de deux décennies, Cephalon, petite entreprise de biotechnologie, s'est hissée au rang des valeurs les plus prometteuses du New York Stock Exchange (NYSE), au point d'avoir intégré dès 2002 le Nasdaq 100. En 2007, le titre s'est négocié entre 64 et 85 dollars, avec un volume de transactions parfois soutenu, sans être excessif (plusieurs centaines de milliers de titres échangés sur certaines séances).

La cote boursière actuelle (75 dollars) de Cephalon recèle un bon potentiel de valorisation. En effet, le PER de l'action serait équivalent à 19,2 fois les bénéfices estimés pour 2007, ce qui apparaît modeste au regard des moyennes atteintes dans ce secteur d'activité.

Mais Cephalon l'a échappé belle. Rappelons qu'au 3^{ème} trimestre 2007, la compagnie a affiché une perte avant impôts de 281,8 millions de dollars, suite à la plongée (-63%) des ventes d'Actiq®, un anti-douleur utilisé dans les traitements contre le cancer et qui subit désormais la concurrence des génériques.

Quelques nuages noirs

Plus grave apparaît la menace qui a pesé sur son autre anti-douleur, le Fentora®, après un an de commercialisation. Ce dernier était suspecté d'avoir provoqué le décès d'au moins deux patients, décès qui seraient dus à un surdosage, ainsi qu'à une allergie à certains opiacés. Un compromis devrait prochainement être signé avec l'administration fédérale.

Enfin, Cephalon a fait l'objet d'investigations du Département américain de la Justice concernant ses pratiques commerciales. Sur ce dossier, l'entreprise aurait déjà provisionné quelque 425 millions de dollars.

Cephalon dispose en effet d'une trésorerie conséquente, avec un ratio dette/fonds propres de l'ordre de 0,17 %. Ces événements en 2007 avaient fait plonger le titre dans la zone des 65 dollars.

Trois sources de croissance

La possibilité de relance de Fentora®, avec d'autres prescriptions plus précises, et la montée en puissance de deux médicaments ouvrent de nouvelles perspectives. En effet, l'ef-

ficacité de Fentora® est reconnue : composé de Fentanyl®, il serait quatre-vingt fois plus puissant que la morphine. Cephalon est dans l'attente d'une autorisation de la FDA sur le Treanda®. Ce dernier, entré dans sa phase III, porte l'essentiel des espoirs de croissance de l'entreprise : ce produit apparaît efficace pour lutter contre certain type de Leucémie (Chronic Lymphocytic Leukemia) et un cancer à évolution lente, le NHL (Non-Hodgkin's Lymphoma), notamment quand la chimiothérapie a échoué. Pour le Treanda®, les analystes anticipent un chiffre d'affaires compris entre 300 millions (Morgan Stanley) et 500 millions de dollars. Autre gisement de croissance, l'Amrix®, utilisé dans le traitement des spasmes musculaires et dont Cephalon a acquis les droits pour 100 millions de dollars. Selon les analystes de Friedman Billings, la commercialisation de ce produit pourrait rapporter quelque 95 millions de dollars de vente dès l'an prochain.

Pour 2008, si les trois médicaments (Treanda®, Amrix® et Fentora®) répondent aux espoirs commerciaux de leur promoteur, Cephalon espère encaisser 500 millions de dollars de chiffre d'affaires supplémentaire et un bénéfice net proche de 5 dollars par action. De quoi compenser le manque à gagner sur l'Actiq® et la stabilisation des ventes de Provigil® (traitement des troubles du sommeil). Les analystes prévoient donc pour 2008 un chiffre d'affaires proche de 1,9 milliard de dollars.

Compte tenu des estimations de profits faites par le consensus de place, l'action apparaîtrait correctement valorisée dans une fourchette comprise entre 85 et 90 dollars. Les analystes financiers américains créditent Cephalon d'un bénéfice avant impôts estimé à 305,3 millions de dollars pour l'exercice 2007 (soit un BNPA de 3,93 dollars par action), et à 353,5 millions pour 2008 (4,39 dollars par action). Un beau parcours, si l'on se souvient qu'en 2005, l'action Cephalon supportait une perte de 1,93 dollars par action. Son potentiel de croissance pourrait aussi susciter l'appétit d'éventuels prédateurs, compte tenu de la structure pour le moins dispersée de son capital : une quinzaine de fonds d'investissement, dont aucun ne détient plus de 13 % des parts (flottant supérieur à 45 %). Voilà qui offre à la valeur un attrait spéculatif certain. ■

Gilles Naudy

1,9 milliard
de dollars
de CA en 2008