

L'univers des Biotechs

Les biotechs : état des lieux

Au niveau mondial, les biotechs développent seules, sans les grands laboratoires pharmaceutiques, 4000 médicaments et traitements, représentant 65% de l'actuel pipeline de nouvelles molécules en cours d'essai. Pour mémoire, leur part du pipeline n'était que de 34% il y a vingt ans. Elles portent la recherche et développement. La lutte contre le covid-19 conclue par le triomphe des vaccins ARN de Moderna et BioNtech, deux biotechs, n'en est que l'illustration la plus brillante.

Nous avons développé au fil des années une connaissance particulièrement fine du secteur mondial des biotechs. Les grands groupes pharmaceutiques mondiaux ne seront que peu évoqués dans l'étude qui suit. En effet, nous pensons que les grandes innovations futures viendront avant tout des biotechs. Cela tient avant tout au fait que les programmes de stock-options ou autre mécanisme incitatif mis en place par de grandes sociétés pharmaceutique ne seront jamais aussi attirants et rémunérateurs que leurs équivalents dans une start-up biotech.

Néanmoins les 10 principaux groupes mondiaux (Novo Nordisk, Abbvie, Abbott labs, Johnson and Johnson, Eli Lilly, Merck, Pfizer, Novartis, Glaxo, Astrazeneca et Sanofi constituent un ensemble formidable pesant plus de 2500 milliards de \$ (capitalisation boursière) dont les ventes et les budgets de recherche annuels s'élèvent respectivement à 600 milliards et 100 milliards de \$. A titre de comparaison, en France le CNRS (toute discipline) dispose d'un budget de 3.5 milliards d'euros, en outre, le secteur de la recherche publique et privée en France occupe 600 000 personnes et dispose d'un budget de 52 milliards d'euros (3% du PIB).

Les deux stars de cette liste de sociétés pharmaceutiques sont : Eli Lilly (USA, Trulicity pour le traitement du diabète, immunologie) et Novo Nordisk (diabète, obésité) dont les hausse des cours de bourse ont été spectaculaires sur les 12 dernières années, très supérieures à la croissance moyenne du secteur.

Pour en revenir aux biotechs, elles sont traditionnellement rachetées par de grands laboratoires une fois que leur candidat médicament a atteint les essais de phase 3. Toutefois, elles semblent gagner en maturité car elles n'hésitent plus à aller jusqu'à la commercialisation de leurs produits quand elles trouvent les moyens financiers.

En 2020, rien qu'aux USA (sans parler de la Chine et de l'Europe) 156 milliards de \$ ont été investis dans des start ups et sociétés de biotechnologies contre un maximum de 10 milliards par an dans les années 90. L'une des principales sociétés de biotechnologie, Amgen, est passée d'une valeur de 85 millions de dollars en 1984 à 131 milliards de \$ en 2022, son budget de recherche a évidemment progressé dans des proportions similaires. Beaucoup de projets vont échouer mais les volumes d'investissement sont telles qu'une augmentation de l'espérance de vie (marqueur majeur) nous semble acquise.

L'industrie de la biotechnologie a été l'un des secteurs les plus innovants et à la croissance la plus rapide ces dernières années. Le développement de nouveaux traitements et thérapies pour un large éventail de maladies et d'affections a été remarquable. On peut citer le succès de la société Amgen dont le cours est passée de 9 cents en 1984 (valeur 48 m\$) à 228\$ à l'heure actuelle (capitalisation 121 milliards de \$) ou de la société Illumina (analyse des variations génétiques, tests de détection de cancer GRAIL) dont le cours était de 2\$ en 2004 puis 500\$ en 2021 (194 \$ en mars 2023). Pas de doute, on peut considérer avec flegme la lente dégradation du régime de retraite par répartition français (recul incessant du ratio cotisants/retraités) quand on a la chance d'avoir investi dans des biotechs aussi fabuleuses.

Cependant, malgré ces progrès et ces promesses, l'industrie de la biotechnologie a été confrontée à une crise majeure depuis février 2021 la forme d'un krach boursier généralisé. Les origines du krach boursier des biotechnologies remontent à début 2021, lorsque le secteur connaissait une période de croissance et d'expansion rapides attirant un groupe d'investisseurs baptisés investisseurs touristes. Le marché était inondé de nouvelles sociétés de biotechnologie, dont beaucoup étaient en réalité surévaluées et manquaient d'une base solide, un grand nombre d'introductions en bourse en 2020 2021 concernait des entreprises dont les produits étaient encore loin de la phase 1 d'évaluation par la FDA (food and drug administration, ce qui ne s'était jamais vu dans le secteur des biotechnologies, beaucoup plus prudent dans le passé. On peut également mentionner le cas d'un fond ETF spécialisé dans la génomique qui est passé d'un encours de 2.5 milliards mi-novembre 2020 (sommes investies par les clients du fond) à 12.5 milliards mi février 2021, soit en à peine 3 mois.

Le krach a été exacerbé par un certain nombre de facteurs externes, notamment le ralentissement économique mondial, la hausse des taux d'intérêt et les préoccupations croissantes concernant la viabilité à long terme de nombreuses sociétés de biotechnologie. Alors que les investisseurs devenaient de plus en plus prudents, la valeur des actions biotechnologiques s'est effondrée et de nombreuses entreprises ont vu le cours de leurs actions chuter de façon spectaculaire. Enfin, on mentionnera les efforts renouvelés de l'administration et du congrès américain dans la mise en place de politiques destinées à favoriser la baisse des prix des médicaments.

L'impact du krach a été profond et dévastateur pour de nombreuses entreprises de l'industrie de la biotechnologie. De nombreuses entreprises ont été contraintes de réduire leurs activités, de supprimer des emplois et de réduire leurs dépenses en recherche et développement. La situation a également eu un impact sur les investisseurs, qui ont subi des pertes importantes en raison de la tourmente du marché. L'industrie dans son ensemble a été laissée sous le choc, de nombreuses entreprises luttant pour reprendre pied et se remettre des effets dévastateurs du crash.

Les 600 premières biotechs cotées avaient en mars 2023 soit deux ans après le début du krach les caractéristiques suivantes :

- Valeur ou capitalisation boursière : 150 millions de \$ (valeur médiane)
- Cours en bourse : 3.4 \$ (valeur médiane)
- En recul moyen de -50% (mars 2022/mars 2023)

Cependant, malgré ces défis, l'industrie reste prête pour une croissance future, et de nombreuses entreprises dont les cours boursiers sont indéniablement revenus à des niveaux attractifs continuent à développer de nouveaux traitements et thérapies innovants et prometteurs. De nombreuses grandes sociétés pharmaceutiques sont en train de perdre les brevets de leurs produits phares. Ce phénomène combiné à leurs énormes ressources de cash (500 milliards de « dry powder » cad d'argent mobilisable) et au niveau bon marché des cours de la plupart des biotechs constituent un bon support à la reprise des cours à l'avenir.

Néanmoins, étant des valeurs technologiques par essence, les biotechs sont largement influencées par l'évolution de l'indice Nasdaq. Une reprise des cours des biotechs ne peut s'envisager sans un rebond du Nasdaq, ce point est crucial.

La longévité vu par marchés financiers

Examinons maintenant le sous-secteur des biotechs des entreprises qui évoluent dans le domaine de la longévité. La première constatation est que peu de sociétés ciblent la longévité en général. Les biotechs se concentrent avant tout sur une ou deux maladies données.

On peut toutefois citer par ordre décroissant de leur budget de recherche en 2021 en millions de \$:

Altos Labs	3500
Calico	2500
Celularity	400
Insilico Medecine	366
Geron	362
Human Longevity	330
Unity Biotechnology	291
Juvenescence (fond)	219
Life Bioscience	207
Retro Bioscience	183
Apollo Health Ventures (fond)	180
Bioage Labs	124
Proteostasis Therapeutics	105
Longevity vision fund (fond)	100

Jim Mellon dans son livre « Juvenescence » mentionne quelques autres sociétés spécialisées dans le domaine de la longévité et cotées en bourse. Nous vous reviendrons sur ces sociétés ainsi que sur leur succès ou échecs.

Les deux premières sociétés sont à caractère privé, financée respectivement par Google et Amazon (Jeff Bezos). Les performances des sociétés cotées intervenant dans la longévité humaine ont été les suivantes depuis le début du krach en février 2021 :

Celularity (ticker CELU)	
+ haut de l'action 10\$ en 2019 – 21 mars 2023 59 cents plus bas/haut sur un an : 0.57\$/13\$	
Geron (ticker GERN)	
+ haut 2000 : 52\$	21 mars 2023 2.5\$ plus bas/haut sur un an : 1.2\$/3.8\$
Unity Biotechnology	
+haut 2018 : 191\$	21 mars 2023 3.4\$ plus bas/haut sur un an : 2\$/19\$
Cohbar (CWBR)	
+haut 2018 : 197\$	21 mars 2023 1.6\$ plus bas/haut sur un an : 1.5\$/10.4\$
Chromadex (CDXC)	
+haut 2021 : 14\$	21 mars 2023 1.6\$ plus bas/haut sur un an : 1.1\$/3\$
Lineage cell Therapeutics (LCTX)	
+haut 1997 : 20\$	21 mars 2023 1.4\$ plus bas/haut sur un an : 1\$/1.8\$

Ces performances ont été calamiteuses prouvant encore une fois le caractère extrêmement dangereux et trompeur du phénomène hype (battage médiatique) qui avait régné sur le marché en 2021 ou en 2018 (sociétés spécialisées dans la longévité).

Il existe trois sociétés, quelquefois incluses dans le domaine de la longévité, car elles commercialisent des procédés dans le cadre de la technologie CRISP-CAS9 (technique pour modifier l'ADN à des endroits précis) : CRISPR therapeutics, Intellia therapeutics et Editas medecine.

Le cours de ces sociétés a certes reculé par rapport à début 2021 mais dans des proportions nettement moindres que le marché, cela accrédite la thèse du caractère très important de la technologie CRISP-CAS9. Y compris au niveau de la longévité. Le marché boursier est un outil précieux voire incontournable afin d'évaluer les perspectives d'une entreprise ou d'un projet.

Les cours au 23 mars 2023 sont :

CRISPR therapeutics	43\$	200\$ en février 2021, introduction en 2016 à 14\$
---------------------	------	--

Intellia therapeutics 2016 à 23\$	37\$	176\$ en septembre 2021, introduction en octobre
Editas Medecine	7.3\$	70\$ en janvier 2021, introduction en 2016 à 15\$

Enfin, on peut à ce titre se pencher sur le sort de la biotech Cohbar, l'une des plus célèbres biotechs dans le domaine de la longévité. Parmi ses créateurs (et investisseurs initiaux), nous trouvons David Sinclair et Nir Barzilai (le promoteur de la metformine), deux personnalités très connues dans le domaine de la longévité. Cohbar est engagée dans la recherche et le développement de thérapies à base de mitochondries (MBT) pour traiter diverses maladies associées au vieillissement et au dysfonctionnement métabolique. Nous suivrons à l'avenir les progrès et échecs de cette société.

Introduit à 1.4\$ en février 2015, le cours de Cohbar a atteint un maximum de 197\$ en juin 2018 pour un actif net (montant des souscriptions initiales en capital) de 11 \$ par action soit un énorme multiple de 17 fois les fonds propres (chiffre d'affaire nul à l'époque). L'enthousiasme était alors à son zénith.

Le CA n'a malheureusement jamais décollé (toujours égal à 0), le cours est à l'heure actuelle de 1.6 \$, chute en lien avec le fort recul du Nasdaq. Nous suivrons à l'avenir les progrès et échecs de cette société clé dans le domaine de la longévité.

Intelligence artificielle, modélisation et Biotechs

En complément de notre vaste connaissance des valeurs de biotechnologies, nous avons développé depuis de nombreuses années de solides compétences dans le domaine de l'économétrie et du traitement statistique. Ci-dessous un lien vers le puissant logiciel statistique NCSS que nous utilisons.

[Statistical Software | Sample Size Software | NCSS](#)

il s'agit de répondre humblement (le moins mal possible) à la délicate question : à un instant t le cours d'une biotech est-il à sa valeur intrinsèque, surévalué ou sous-évalué ?

Nous avons retenu pour cela une technique baptisée Weighted least squares (WLS), c'est-à-dire un raffinement de la méthode ordinary least squares **largement utilisée en intelligence artificielle et en machine learning. C'est en cela que nous pouvons affirmer que nos techniques d'évaluation reposent sur une forme d'Intelligence Artificielle.**

Les échantillons retenus sont les principales biotechs américaines analysées année par année de 1998 (échantillon de 10 sociétés) à 2022 (échantillon de 30 sociétés). Une variable explicative très importante est par exemple la croissance des ventes par action sur l'année. La capacité d'une biotech à générer des ventes dans un terme assez proche est un facteur absolument majeur. Ce point avait été totalement oublié début 2021 au plus haut de la spéculation. La valeur des biotechs dans son ensemble est également très influencée par le niveau du Nasdaq.

Vous trouverez ci-dessous un exemple de résultats donnés par deux modèles économétriques analysant la situation des valeurs biotech juste avant deux marchés haussiers c'est-à-dire fin 2008 (prévision de l'évolution des cours en 2009) et fin 2019 (prévision de l'évolution des cours en 2020) puis pour une année baissière (de fin mars 2000 à décembre 2000).

Les variables indice1 et indice2 traduisent le niveau de sous-évaluation (valeurs les + élevées, proches de zéro ou légèrement positives) et de surévaluation (valeurs les plus basses, fortement négatives) d'une valeur Biotech fin 2008, fin 2019 et au 30 mars 2000 (fort recul des biotechs les 12 mois suivants).

Année 2009 (hausse des cours)

Les données quelquefois colorisées représentent la croissance du cours au cours des 12 mois suivants la date d'évaluation (fin 2008 pour le tableau ci-dessous et variation du cours en 2009).

prévision année 2009				cours	vente par action		Indice1	Indice2		resultat des deux modèles
Alkermes	31/12/2008	-	12	10,7	2,9	-	36	-	44	
Alnylam Pharmaceuticals	31/12/2008	-	29	24,7	2,4	-	38	-	34	
Amgen	31/12/2008	-	2	45,4	13,9	-	71	-	51	
Bio-Techne Corp	31/12/2008	-	8	55,2	6,9	-	87	-	68	cours surévalué bien décelé
Exelixis	31/12/2008	-	47	5,0	1,1	-	4	-	4	
Incyte	31/12/2008	-	140	3,8	0,0	-	19	-	6	cours sousévalué bien décelé
Jazz Pharmaceuticals	31/12/2008	-	308	1,9	2,7	-	19	-	33	cours sousévalué bien décelé
Myriad Genetics	31/12/2008	-	17	31,6	2,3	-	45	-	36	
QIAGEN	31/12/2008	-	27	18,2	4,5	-	26	-	18	
Regeneron Pharmaceuticals	31/12/2008	-	32	18,4	3,0	-	7	-	9	
Seagen	31/12/2008	-	14	8,9	0,5	-	3	-	6	
United Therapeutics	31/12/2008	-	68	31,3	5,8	-	46	-	32	
Vertex Pharmaceuticals	31/12/2008	-	41	30,4	1,3	-	65	-	81	
Illumina	31/12/2008	-	18	26,1	4,5	-	38	-	28	
Geron	31/12/2008	-	19	4,4	0,0	-	50	-	123	cours surévalué bien décelé
Sangamo Therapeutics	31/12/2008	-	70	3,5	0,4	-	6	-	9	
Athersys	31/12/2008	-	818	0,5	0,2	-	13	-	21	
NeoGenomics	31/12/2008	-	146	0,6	0,6	-	17	-	22	cours sousévalué bien décelé
Moyenne			94	17,8	2,9	-	26	-	26	

Le modèle (valeur des indices1 et 2 positive) a convenablement décelé la sous-évaluation des actions, Incyte (cours de 3.8 \$ fin 2008 puis hausse de l'action de 140% en 2009) et Jazz pharmaceutical (cours de 1.9\$ puis hausse de 308% en 2009). Une valeur très négative pour indice1 et 2 (-87 et -68) dans le cas de la société Bio-Techne corp signifie une surévaluation fin 2008, cela s'est révélé exact, le cours de Bio-techne n'a progressé que de 8% en 2009, bien inférieure à la moyenne de l'échantillon +94 en 2009.

Année 2020 (hausse des cours)

prévision année 2020				cours	vente par action		Indice1	Indice2		résultat des deux modèles
Alkermes	31/12/2019	-	2	20,4	7,5	-	36	-	32	
Alnylam Pharmaceuticals	31/12/2019	-	13	115,2	2,0	-	151	-	112	
Amgen	31/12/2019	-	2	229,5	38,2	-	357	-	265	cours surévalué bien décelé
Bio-Techne Corp	31/12/2019	-	45	217,9	19,0	-	346	-	259	
Exelixis	31/12/2019	-	14	17,6	3,1	-	27	-	23	
Incyte	31/12/2019	-	0	87,3	9,9	-	129	-	93	
Intercept Pharmaceuticals	31/12/2019	-	80	123,9	8,0	-	155	-	126	
Ionis Pharmaceuticals	31/12/2019	-	6	60,4	7,9	-	109	-	95	
Jazz Pharmaceuticals	31/12/2019	-	11	149,3	37,5	-	234	-	163	
Myriad Genetics	31/12/2019	-	27	27,2	8,0	-	56	-	52	
QIAGEN	31/12/2019	-	56	33,8	6,6	-	46	-	29	
Regeneron Pharmaceuticals	31/12/2019	-	29	375,5	57,2	-	589	-	417	
Seagen	31/12/2019	-	53	114,3	5,6	-	138	-	78	
United Therapeutics	31/12/2019	-	72	88,1	33,0	-	140	-	94	
Vertex Pharmaceuticals	31/12/2019	-	8	219,0	16,0	-	331	-	238	
Illumina	31/12/2019	-	12	331,7	23,8	-	532	-	405	cours surévalué bien décelé
CRISPR Therapeutics AG	31/12/2019	-	151	60,9	5,0	-	136	-	138	
Intellia Therapeutics	31/12/2019	-	271	14,7	0,9	-	20	-	19	cours sousévalué bien décelé
ChromaDex	31/12/2019	-	11	4,3	0,8	-	5	-	5	erreur dans la sélection
Denali Therapeutics	31/12/2019	-	381	17,4	0,3	-	328	-	512	cours sousévalué bien décelé
UNITY Biotechnology	31/12/2019	-	27	7,2	1,9	-		-		
Editas Medicine	31/12/2019	-	137	29,6	0,4	-	40	-	69	cours sousévalué bien décelé
Mesoblast	31/12/2019	-	15	7,4	0,2	-	31	-	53	
REGENXBIO	31/12/2019	-	11	41,0	1,0	-	48	-	113	
Bluebird Bio	31/12/2019	-	51	87,8	0,8	-	7	-	61	
Collectis SA	31/12/2019	-	58	17,1	0,5	-	65	-	112	
Sangamo Therapeutics	31/12/2019	-	86	8,4	0,9	-	16	-	19	
Athersys	31/12/2019	-	42	1,2	0,0	-	33	-	69	
Cohbar	31/12/2019	-	16	1,6	-	-		-		
NeoGenomics	31/12/2019	-	84	29,3	4,0	-	45	-	38	
Moyenne			45	84,6	9,9	-	101	-	61	

La sous évaluation de Editas Medecine a été bien identifiée fin 2019, hausse du cours de 137% en 2020. A un cours de 331.7\$ fin 2019, la société Illumina était clairement surévaluée, par la suite, son cours n'a que faiblement progressé en 2020 (12% de hausse)

Année 2000 (fort recul des cours à partir de mars 2000)

Situation au 30 mars 2000

prévision année 2000 (de mars à dec 2000)			cours	vente par action		Indice1	Indice2		résultat des deux modèles
amgen	31/12/1999	8	60,0	3,3	-	88	- 76		cours sousévalué bien décelé
celera	31/12/1999	- 84	200,0	0,5	-	387	- 526		cours surévalué bien décelé
enzo biotec	31/12/1999	- 84	110,0	1,5	-	167	- 172		cours surévalué bien décelé
genentech	31/12/1999	- 33	60,0	1,3	-	93	- 92		
human genome	31/12/1999	- 36	110,0	0,3	-	254	- 470		
incyte	31/12/1999	- 82	140,0	2,7	-	209	- 189		cours surévalué bien décelé
isis pharma	31/12/1999	- 73	37,0	1,1	-	122	- 110		
martek	31/12/1999	- 56	32,0	0,4	-	46	- 75		
myriad	31/12/1999	- 33	120,0	1,3	-	184	- 193		
NPS pharma	31/12/1999	47	32,0	0,2	-	70	- 150		
regeneron	31/12/1999	- 29	55,0	1,3	-	68	- 61		
techne	31/12/1999	- 14	44,0	2,3	-	62	- 56		cours sousévalué bien décelé
united therapeutics	31/12/1999	- 85	100,0	0,0	-	823	- 2 637		cours surévalué bien décelé
Moyenne		- 43	84,6	1,2	-	198	- 370		

La date du 30 mars 2000 correspond au début du krach dit internet en bourse qui a eu un significatif effet d'entraînement sur les valeurs Biotechs, les anciens s'en souviendront. Les modèles indice1 et indice 2 donnent là encore de bons signaux afin d'identifier des actions surévaluées (Celera, Enzo biotech, Incyte) et des actions au prix raisonnable (Amgen, Techne)

conclusion

Tout ce qui s'est produit depuis février 2021 (date du plus haut enregistré par le marché boursier des Biotechs) est bien ennuyeux. Néanmoins je ne doute pas que l'industrie de la longévité devienne une industrie énorme comme on nous le promettait il y a quelques années, on continue à le faire d'ailleurs. Pour l'heure la bourse ne semble plus y croire au vu de l'effondrement des valeurs spécialisées dans ce domaine. On doit, et nous le regrettons, s'attendre à un recul significatif des budgets de recherche y compris en matière de longévité à moins que la recherche publique prenne le relais mais des freins politiques existent.

Comme le souligne Jim Mellon, grand spécialiste dans ce registre, il y aura beaucoup d'échecs et des déceptions, le franchissement des seuils de la FDA (phase 1,2 puis 3) est extraordinairement coûteux et difficile. Savoir choisir, évaluer ces sociétés est crucial, les modèles mathématiques peuvent y contribuer avec une indéniable efficacité.

Nous sommes en train de peaufiner une liste de sociétés intéressantes car sous-évaluées à l'heure actuelle. Nous vous reviendrons sur ce point.