

PHARMAnetwork[®]

strategy, organization, human resources

magazine

Numéro 12 - septembre 2009



Dossier Outsourcing

L'externalisation a de l'avenir
Outsourcing has a bright future

Entretien / Interview



Sophie Kornowski-Bonnet
Roche à la recherche de
nouveaux talents
Roche goes talent hunting

Économie / Economy



Jean-Pierre Dubuc
PharmaValley
le numéro un européen
du médicament
*PharmaValley, Europe's
number one for drugs*

Économie / Economy



Xavier Monjanel
« Créer les conditions pour
relever les nouveaux défis »
« Creating the right
conditions to meet new
challenges »

Externalisation de la chimie médicinale

Petits ou grands, il faut bien connaître la recherche industrielle pour rester dans la course



Dr. Guiseppe Giardina
Chief Executive Officer &
Managing Director
NiKem

NiKem Research a changé sa stratégie depuis quelques années, en cédant les activités de découverte de médicaments pour se concentrer uniquement sur les services. Pouvez-vous expliquer ces changements ?

NiKem Research (NiKem) est née en 2001 en tant que prestataire de services complet dans le domaine de la chimie médicinale comme une entreprise dérivée de SB-GSK Discovery Research à Milan. En 2003, nous avons décidé d'ajouter de la valeur à la société en lançant un nombre restreint de projets de découverte de médicaments très soigneusement sélectionnés.

Au milieu de 2006, NiKem avait trois projets de recherche (deux pour le système nerveux central et un en cancérologie) mais nous commençons à percevoir un conflit d'intérêts dans le modèle de fonctionnement avec le binôme services-découverte en propre. D'une part, certains clients s'inquiétaient du conflit perçu entre les projets externalisés à NiKem et les propres efforts internes de NiKem en R&D (quelquefois dans le même domaine de maladie ou sur des mécanismes d'action similaires) ; d'autre part, les investisseurs en capital risque contactés pour lever des fonds afin d'accélérer les projets internes n'étaient pas prêts à investir à cause du profil de l'entreprise – sa taille (un effectif de 80 personnes), le profil bicéphale services-R&D à l'époque – le composant de services

étant perçu comme offrant un retour sur l'investissement faible par rapport au R&D – et la forte concurrence des pays émergents. Après avoir transféré le composant R&D interne à une autre société et après la vente des projets à deux petites entreprises de biotechnologies dans une transaction comportant un paiement comptant plus des actions et un calendrier, NiKem aujourd'hui est uniquement un prestataire de services, ce qui rend notre activité basée sur le concept des honoraires plus forte et plus attractive.

Comment la société a-t-elle augmenté sa capacité dans la découverte préclinique de médicaments ?

Dans le débat sur le « où » augmenter la capacité (en amont ou en aval de notre savoir-faire principal), nous avons opté pour une intégration et une augmentation en aval car nous avions perçu une importante valeur à exploiter et à capter le marché dans la dernière partie de la phase préclinique. Je suis encore plus convaincu aujourd'hui de la justesse de ce choix étant donné que la crise financière actuelle a déplacé la quantité limitée d'argent disponible vers la phase plus tardive du profilage des candidats prometteurs en s'éloignant de la phase plus risquée de recherche et de découverte.

Nous avons intégré notre savoir-faire historique dans la chimie médicinale avec une pharmacologie biochimique robuste et avec des processus d'envergure d'ADMET *in vitro* et de DMPK *in vivo*. Nous avons récemment mis au point des modèles pharmacologiques comportementaux et nous avons beaucoup investi dans la spectroscopie de masse pour les études *ex vivo* de distribution tissulaire. La mise en œuvre d'un laboratoire de bio-analyses avec un système de BPF constitue une étape très récente de cette démarche. Le laboratoire a fait l'objet d'une inspection réussie en juillet 2009 et nous attendons le certificat officiel pour commencer nos opérations. Nous avons acquis un certain savoir-faire de la communauté scientifique pour accompagner ces services.

Avez-vous constaté un changement dans le profil de vos clients ces dernières années, avec moins de Big Pharma et plus de biotechs ?

Il y a eu très clairement une transition de la Big Pharma vers les entreprises moyennes et les biotechs. Depuis 2004-2005, la Big Pharma externalise très largement vers l'Inde et la Chine et finance des moyens off-shore selon une double logique de réduction de coûts et de pénétration de marchés pour la commercialisation future de ses produits.

Les entreprises pharmaceutiques de taille moyenne (très souvent des entreprises familiales en Europe de l'Ouest) ont une autre démarche et ont tendance à externaliser moins loin, avec une préférence pour le guichet unique et les services de grande qualité.

Pour les petites biotechs, l'enjeu est différent. Il se peut qu'elles n'aient qu'une seule carte à jouer dans leurs programmes de découvertes. La qualité est primordiale pour leur survie et elles décident souvent d'externaliser la chimie médicinale vers l'Union européenne ou les Etats-Unis en cherchant un partenaire souple et expérimenté en mesure de les accompagner pendant la plus grande partie du processus de découverte. Toutefois, à cause de la crise récente, bon nombre de biotechs ont gelé partiellement leurs dépenses.

Les modèles de fonctionnement ont-ils évolué ?

Oui. Lors des dernières années nous avons pu proposer des modèles de fonctionnement avec des services de plus en plus souples. Par exemple, nous proposons maintenant la sous-traitance des activités routinières de chimie de synthèse à un partenaire indien privilégié géré entièrement par NiKem. Nous pouvons proposer des modèles à risques partagés, spécifiquement axés sur des projets et basés sur des employés à plein temps avec des étapes à court terme, même si nous évitons des collaborations basées sur les redevances. Nous disposons également de propositions qui comportent des devis spécifiquement liés aux projets ou une association d'une base d'employés à plein temps (pour évaluer la faisabilité) couplée avec une approche de devis selon le projet une fois que les risques ont été clairement identifiés et évalués.

Les services autonomes d'ADMET et de PK connaissent une croissance

Medicinal Chemistry Outsourcing

Small or big, one should know the industrial research to stay in the race

Dr. Guiseppe Giardina
Chief Executive Officer &
Managing Director
NiKem

NiKem Research has changed its strategy in the past few years. The drug discovery activities have been divested to only focus on services. Can you explain the changes?

NiKem Research (NiKem) was born in 2001 as a full service provider in the field of medicinal chemistry as a spin-off from SB-GSK Discovery Research in Milan. In 2003 we decided to add value to the company by starting a few, very selected, drug discovery projects, exploiting some opportunities from our past connection with GSK. In mid 2006 NiKem had three proprietary projects (2 CNS and 1 oncology) but started to recognize a conflict of interest with the mixed service/proprietary discovery business model. On one side some clients were worried by the perceived conflict between the projects outsourced to NiKem and NiKem's internal R&D effort (sometimes in the same disease area or on similar mechanisms of action); on the other side the venture capitalists contacted to raise funds to accelerate the proprietary projects were unwilling to invest due to the company profile: such as the size (80 people), the mixed service/R&D profile at that time – the service element being seen as offering a low ROI compared to R&D and the high competition from emerging countries. After an initial detaching of proprietary R&D into another company and subsequent sale of the projects to a couple of small biotech's in a mixed cash plus share/milestones transaction, today NiKem is a clear drug discovery service provider only, making our fee-for-service business much stronger and more appealing.

How has the company expanded its capabilities for pre-clinical drug discovery?

In the debate on “where” to expand capabilities (upstream or downstream to our main expertise) we decided to integrate and expand downstream, as we clearly perceived in the late pre-clinical phase a big value to exploit and capture. I am now even more convinced

about this choice, as the current financial crisis has shifted the limited available money to the later phase profiling of promising candidates rather than the risky discovery research phase. We have integrated our historical medicinal chemistry expertise with robust biochemical pharmacology and extensive in vitro ADMET and in vivo DMPK; recently we have developed some behavioral pharmacology models and invested a lot in imaging mass spectroscopy for ex-vivo tissue distribution studies. A very recent step in this continuing process is the implementation of a GLP bio-analytical laboratory, successfully inspected in July 09 – we await the formal certificate to operate. We have acquired some expertise from the scientific community to support these services.

Has the profile of your customers changed in the last years (less Big Pharma, more biotech's)?

There has been a clear transition from big pharma to mid size and biotech's. Since 2004-2005 big pharma have been outsourcing largely to India and China and funding off-shore facilities following the dual logic to decrease costs and gain a foothold for the future marketing of their products. Mid size pharma (very often family owned companies in Western Europe) have a different approach and tend to outsource closer to home, preferring the “one-stop-shop” model and high quality services. For small biotech's the game is different. They might have only one shot in hand for their discovery programs. Quality is crucial for them to survive and they often decide to outsource medicinal chemistry in the EU or US, looking for a flexible, experienced partner, able to drive them through most of the drug discovery process. However due to the recent crisis, many biotech's have partially frozen their spending.

Have the business models changed?

Yes, during recent years we have been able to propose more and more flexible service business models; for example, we offer now to subcontract routine synthetic chemistry activities to a preferred Indian partner entirely managed by NiKem. We can offer, project

specific, shared risk, FTE based models with short term milestones although we avoid royalty based collaborations. Also, we have now business proposals that entail project-specific quotations or combined FTE-based (to assess feasibility) coupled with a project quotation approach once the risks have been clearly identified and evaluated. Also the ADMET and PK standalone services keep growing and in turn capture the market segment of metabolite identification and synthesis and the synthesis of API impurities for regulatory purposes.

What is different at NiKem that your customers are looking for?

Knowledge, flexibility, speed, reliability, quality, prices, project management are all key determinant factors of success, but everybody is claiming to possess them so, they don't represent a real differentiation, at least at the beginning of the deal when the client has not yet experienced our delivery capacity.

There are 2-3 other concepts that render NiKem unique: one is the origin of NiKem as a spin-off of a big pharma group (SB-GSK); NiKem's Management Team (MT) has 25 years, on average, of pharmaceutical research experience acquired in GSK; this makes our decision making process faster and more robust with risk evaluation. NiKem was created through a management buy-out where managers from SB became founders and stakeholders and is not therefore driven by investors to make money at all costs – our clients are our priority. The enthusiasm, the scientific passion and sense of delivery are untouched and these attitudes are clearly perceived by our clients, who tend to consider NiKem as laboratory next door rather than just another CRO.

What do you see as the main challenge(s) for NiKem for the near future?

There are clearly many challenges, mostly associated with the acquisition of new clients. One direction we continue to explore is the expansion of the downstream process and the integration of activities associated with the complex interface between discovery and development (formulation, delivery system, GCP bioequivalence

continue et captent à leur tour le secteur du marché de l'identification et de la synthèse des métabolites et la synthèse des impuretés des principes actifs pour les besoins réglementaires.

Qu'est-ce qui est différent chez NiKem et que vos clients recherchent ?

Les connaissances, la souplesse, la rapidité, la fiabilité, la qualité, les prix, la gestion des projets sont des facteurs déterminants du succès mais tout le monde prétend les avoir et ils ne constituent donc pas une véritable différenciation, au moins pas au début des négociations où le client n'a pas encore bénéficié de notre capacité de performance.

Il y a deux ou trois autres concepts qui rendent NiKem unique : l'un est l'origine même de NiKem comme une entreprise dérivée d'un grand groupe pharmaceutique (SB-GSK). En moyenne, l'équipe de gestion de NiKem (MT) a 25 ans d'expérience dans la recherche pharmaceutique acquise chez GSK, ce qui rend notre processus de prise de décision plus rapide et plus robuste avec l'évaluation des risques. NiKem a été fondée par un rachat d'entreprise par les salariés où les directeurs de SB sont devenus les fondateurs et les actionnaires et elle n'est donc pas poussée par des investisseurs à gagner de l'argent à tout prix – notre priorité, c'est nos clients.

L'enthousiasme, la passion scientifique et le sens de performance sont intacts et ces attitudes sont clairement per-

çues par nos clients qui ont tendance à considérer NiKem comme un laboratoire voisin plutôt que comme encore un sous-traitant

Que voyez-vous comme défis principaux pour NiKem dans l'avenir proche ?

De toute évidence, il y en a plusieurs, essentiellement liés à l'acquisition de nouveaux clients. L'un des axes que nous continuons à explorer est l'expansion du processus en aval et l'intégration d'activités associées avec l'interface complexe entre la découverte et le développement (la formulation, le mode d'administration, les études de bioéquivalence en bonne pratiques cliniques). Nous souhaitons renforcer le concept de guichet unique avec la pharmacologie *in vivo* comme un autre domaine à développer. Cela exploitera d'un côté le potentiel de notre maison animalière et d'un autre les zones thérapeutiques, comme le système nerveux central par exemple, où nous avons acquis un savoir-faire considérable pendant nos années au sein de SB-GSK et par la suite au sein de NiKem. Quoi qu'il en soit, *in fine*, je crois fermement que notre plus grand défi pour l'instant est le maintien d'une qualité très élevée dans notre recherche tout en faisant le maximum pour contenir les coûts et proposer des prix compétitifs et des modèles de fonctionnement souples. ■

Propos recueillis par Alexandrine Cheronet

studies). We want to strengthen the "one-stop-shop" concept with *in-vivo* pharmacology as another area to develop. This will exploit on one side the potential of our animal house and on the other therapeutic areas e.g. CNS in which we have built a strong expertise during our years within SB/GSK and subsequently within NiKem.

However, at the end, I strongly believe that our biggest challenge for now is to maintain a very high standard in the quality of our research, while working hard to contain costs and provide competitive prices and flexible business models. ■

Interview by Alexandrine Cheronet

Dr. Giuseppe Giardina,

is the Chief Executive Officer of NiKem Research and combines more than 20 years of research and management experience in the pharmaceutical industry. He is well recognized as an expert in the opioid and tachykinin receptors, which are implicated in the acute and chronic pain and inflammation therapeutic areas. Previously he was an Associate Director and Head of Medicinal Chemistry for SmithKline Beecham Italy. He obtained his Doctorate in Chemistry from the University of Milan in 1983.



DR - NiKem

DR