

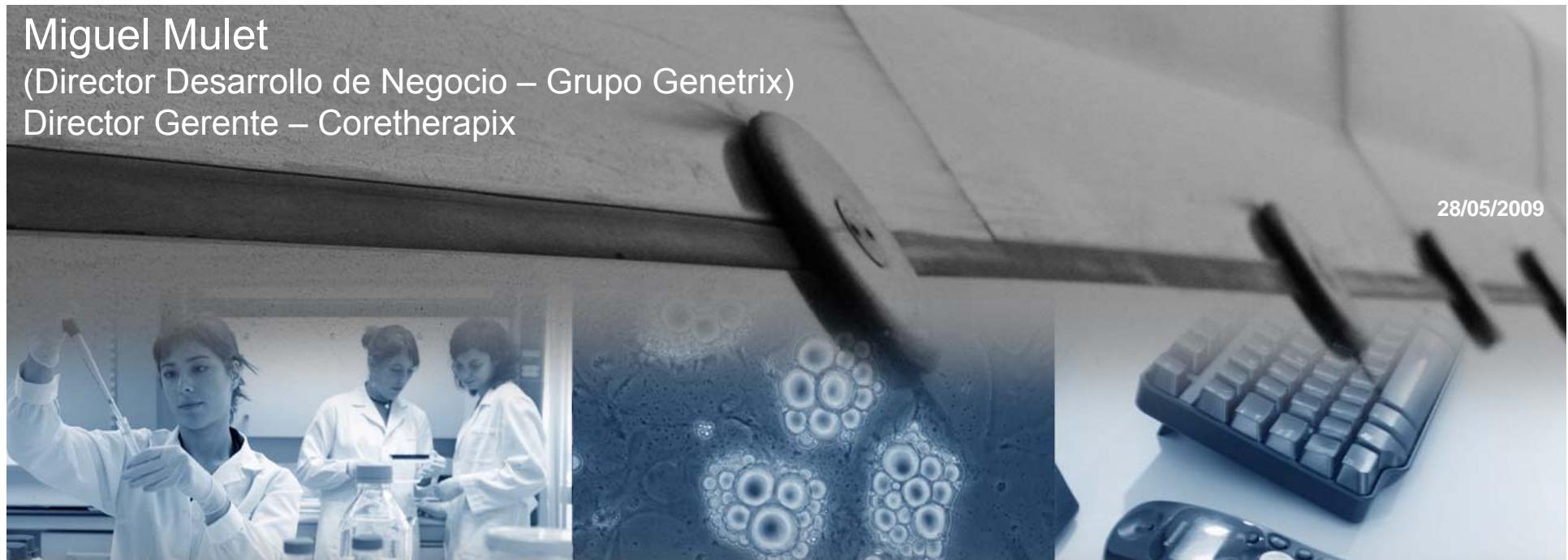
La licencia de tecnología: métodos de valoración e instrumentos contractuales en el sector biotecnológico

Miguel Mulet

(Director Desarrollo de Negocio – Grupo Genetrix)

Director Gerente – Coretherapix

28/05/2009



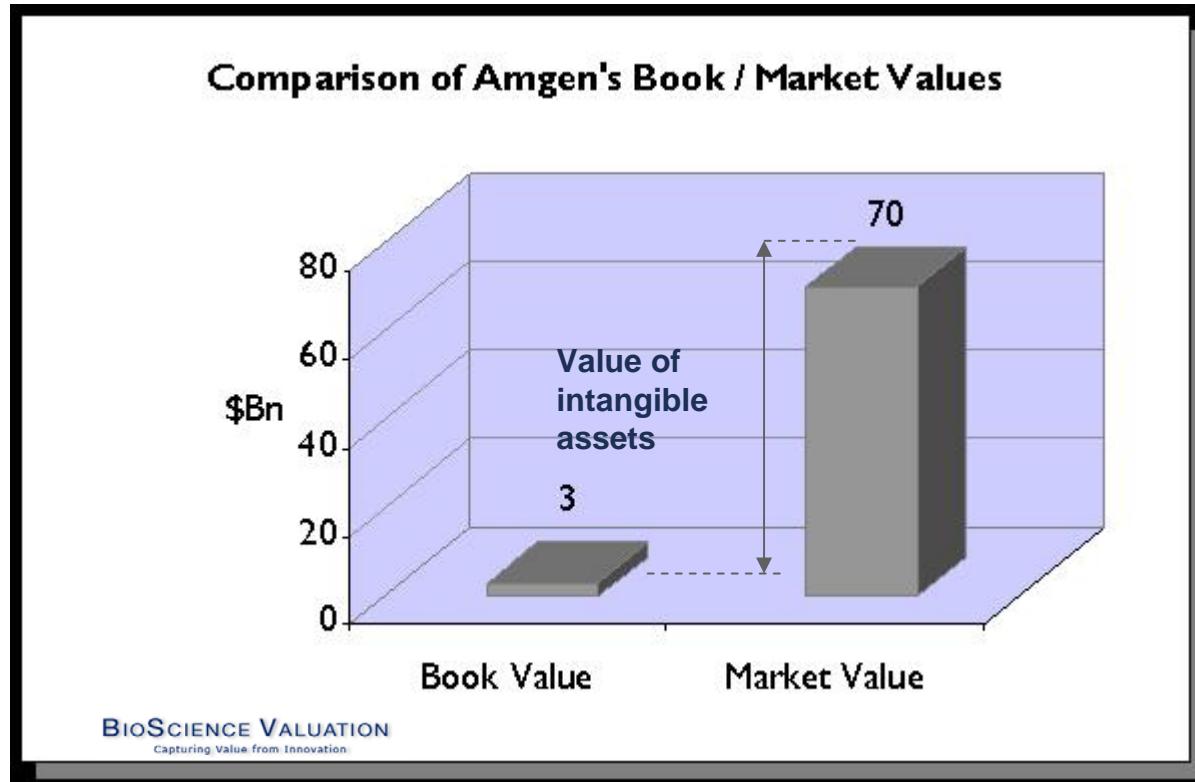
1. Contexto – Mercados de tecnología
2. Modelos de valoración
3. Aspectos Contractuales
4. Dificultades en la valoración de proyectos tempranos

- Interesados en como funciona el proceso de licencia en biotecnología
- Repaso a los métodos de valoración de tecnología.
- Específicamente los métodos de Biotecnología = risk adjusted o augmented NPV y sus parámetros
- Repaso a las estructuras para repartir el valor de un proyecto
- Discusión sobre su validez en general y en el caso de licencias tempranas en particular
- No asumo conocimientos de valoración financiera
- Tampoco experiencia en Biotech



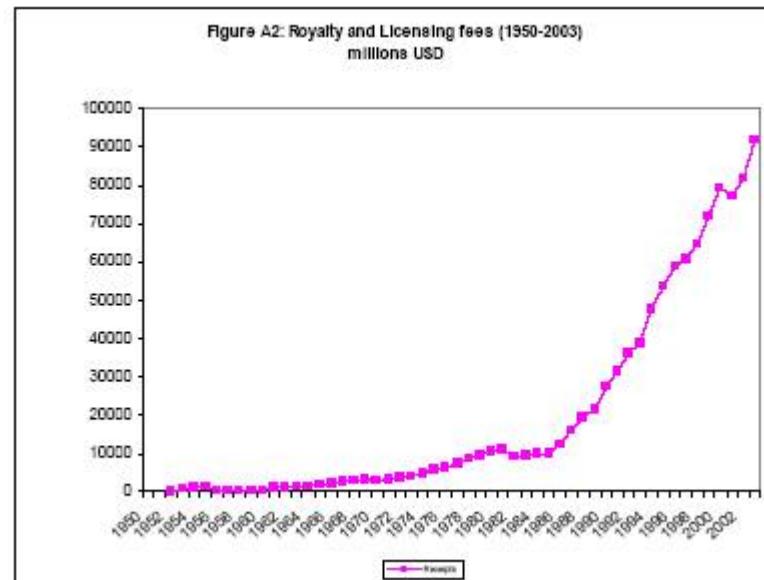
Contexto – Mercados de Tecnología

- ¿Como se puede explicar esta diferencia?



Contexto – Mercados de tecnología

- Las licencias de tecnología entre organizaciones (empresas, universidades, *non-profits*, sector público) constituyen un mercado muy activo y en constante crecimiento
- El mercado de tecnología se estima en 45M\$ en USA y 100M\$ en el mundo (*)
- Esta vitalidad es sorprendente para un mercado de bienes intangibles.
- La generación de tecnología no es sólo un medio para un fin (un producto) sino que puede ser un fin en si mismo.
- Los mercados de tecnología son clave en TIC, Semiconductores y Biotech/Pharma por causa de la concentración de recursos complementarios a la IP,
- ...y en consecuencia el fenómeno *start-up*.

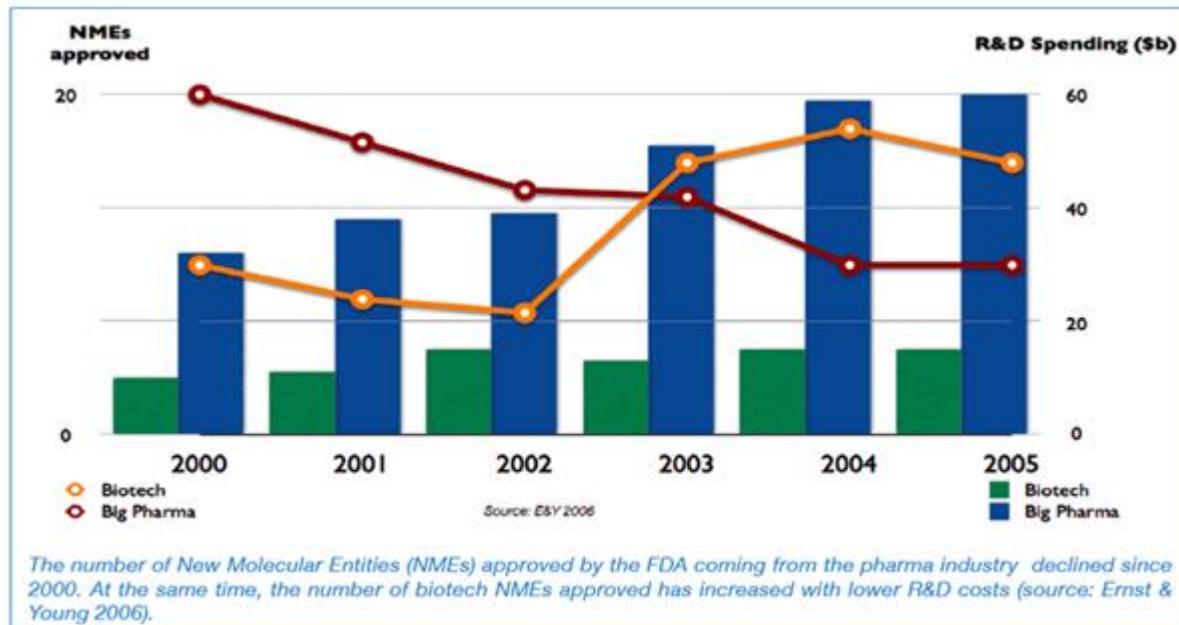


Creating Competition? Globalisation and the emergence of new technology producers. Suma Athreye, Open University Discussion papers in Economics, No. 52

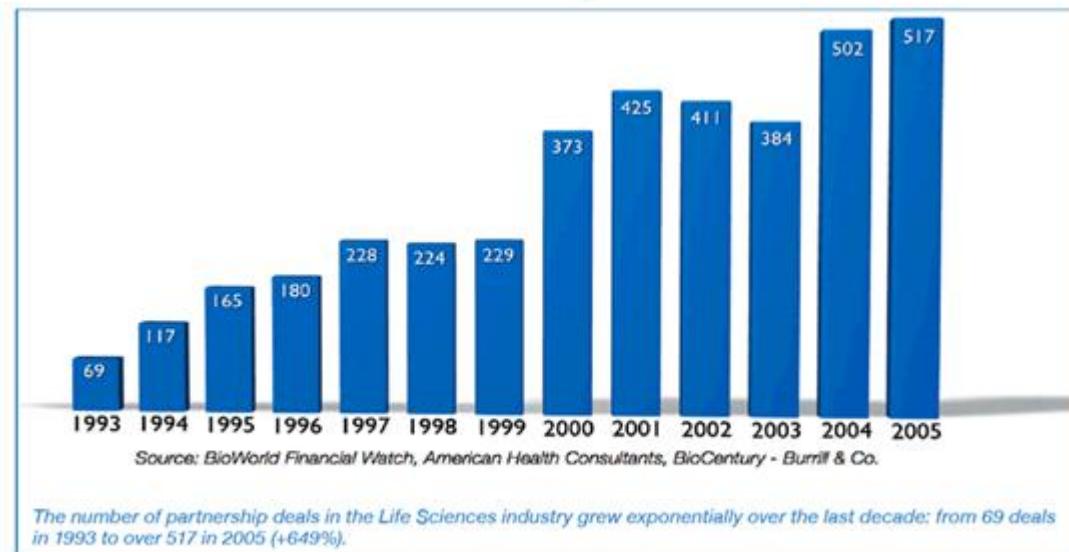
http://globalbusiness.rutgers.edu/Working_papers/sa_jc_05.pdf

⁶(*) The Economist, 22/10/05 - Difícil de evaluar debido a las tipologías de contrato (licencias, joint ventures, filiales, etc) **OEPM 250509**

Contexto – La importancia del mercado de tecnología en Biotech.

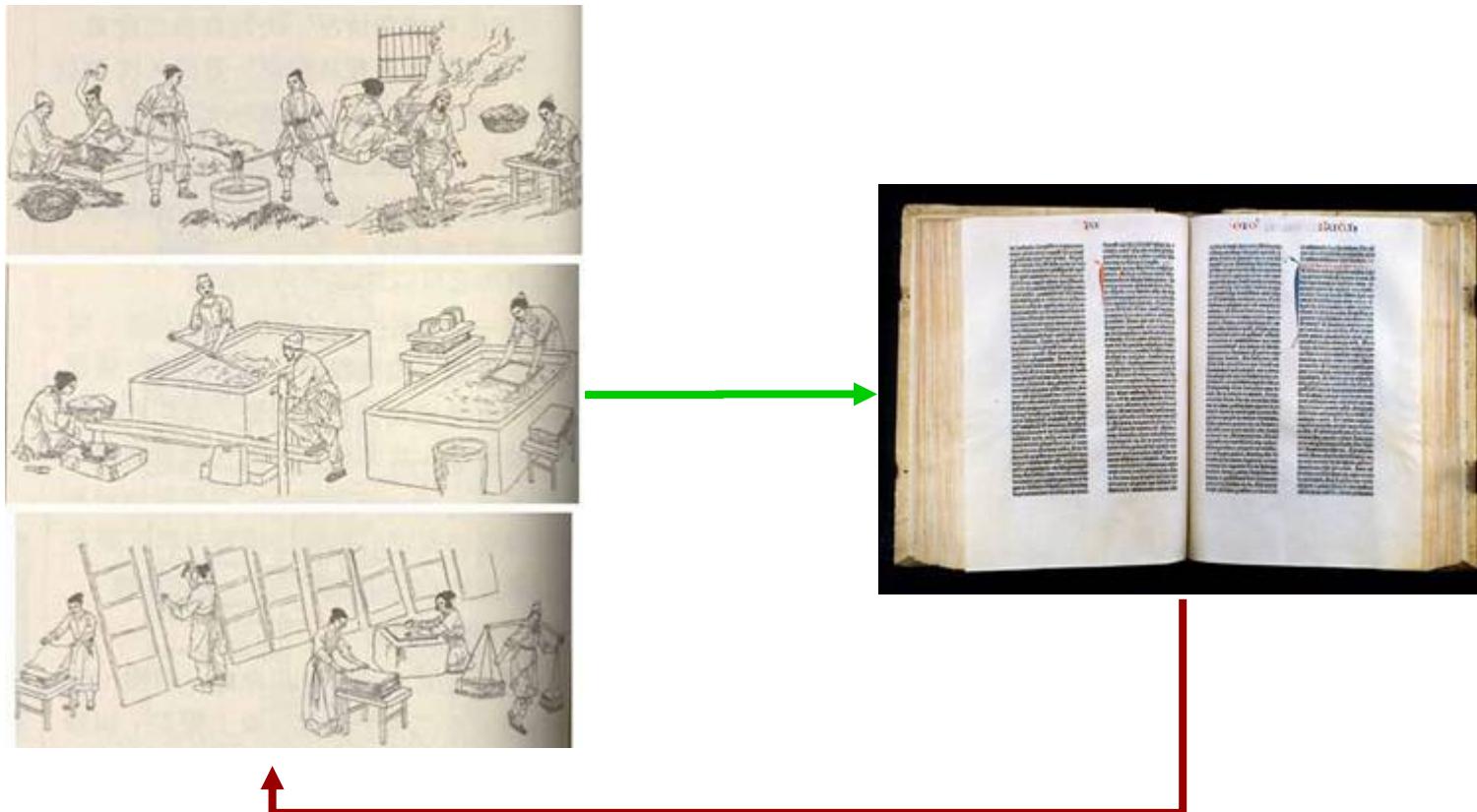


The number of New Molecular Entities (NMEs) approved by the FDA coming from the pharma industry declined since 2000. At the same time, the number of biotech NMEs approved has increased with lower R&D costs (source: Ernst & Young 2006).



Contexto - Mercados de tecnología

- De una manera o de otra siempre han existido mercados de tecnología
- Su fracaso ha hecho perder grandes oportunidades, e.g. Europa - China Ming S XIV *



- The lever of riches – Mokyr, OUP.
- The origins of the modern world. R. Marks, Rowman & Littlefield Publishers, Inc y Ed. Crítica

Contexto – ¿Pero ahora son tan eficientes?

- El vigor del mercado de intangibles tecnológicos es sorprendente desde un punto de vista económico habida cuenta de los problemas clásicos de un mercado imperfecto:
 - Asimetría de la información (tecnología y mercado)
 - Altos costes de transacción
- De hecho parece que
 - Sólo un 25% de las tecnologías con potencial encuentra interés,
 - De estas sólo un 25% llega a un estado avanzado de negociación
 - De estas sólo para la mitad se cierra un contrato de transferencia de tecnología
 - Es decir ~3% se licencia? *
 - Bio quizás sea más eficiente, al hacer de la necesidad virtud...
 - Sin embargo se piensa que entre un 50% - 75% de las posibles transacciones fracasan **

* Encuesta a 229 empresas. Razgaitis, R. 2004. US/Canadian Licensing in 2003: Survey Results. *Journal of the Licensing Executive Society*, 34 (4): 139-151

** Estimación Consultora Mattson Jack

- ¿Qué herramientas lo permiten?
 1. Instrumentos de Protección Intelectual – Patentes
 2. Métodos de Valoración
 3. Contratos de licencia
- ¿Funciona *gracias a* o *a pesar de*?
- ¿Dónde dejan de funcionar estas herramientas?

Hoy



Métodos de Valoración

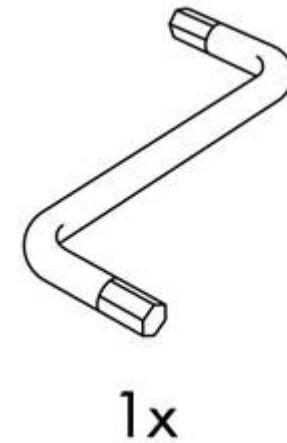
1. Comparables de mercado
2. Risk Adjusted Net Present Value (rNPV)
3. Opciones Reales

(Asumimos que las medidas contables, *book value etc.* no son relevantes)

- Usa información de *precios reales*
 - Para las empresas cotizadas se pueden utilizar múltiplos
 - La mayoría de las empresas licenciadoras no están cotizadas
 - Es muy difícil encontrar tecnologías comparables (¿excepto me too's?)
 - Los datos no son fácilmente accesibles (aunque hay bases de datos de contratos)
 - Los contratos son complejos, difíciles de interpretar y ecualizar
- ***Útil como Sanity Check, el mejor comparador es el experto***



- El estándar de facto
- Una sofisticación sobre el modelo de comparables
- Basado en un modelo plausible
- Fácil de entender e implementar
- El rNPV modela específicamente el proceso en Pharma Biotech
- No incluye el impacto de la incertidumbre del mercado
- Requiere datos y claridad en cuanto a la especificación de la tecnología



→ ***Todo el mundo lo usa y lo acepta con sus limitaciones***

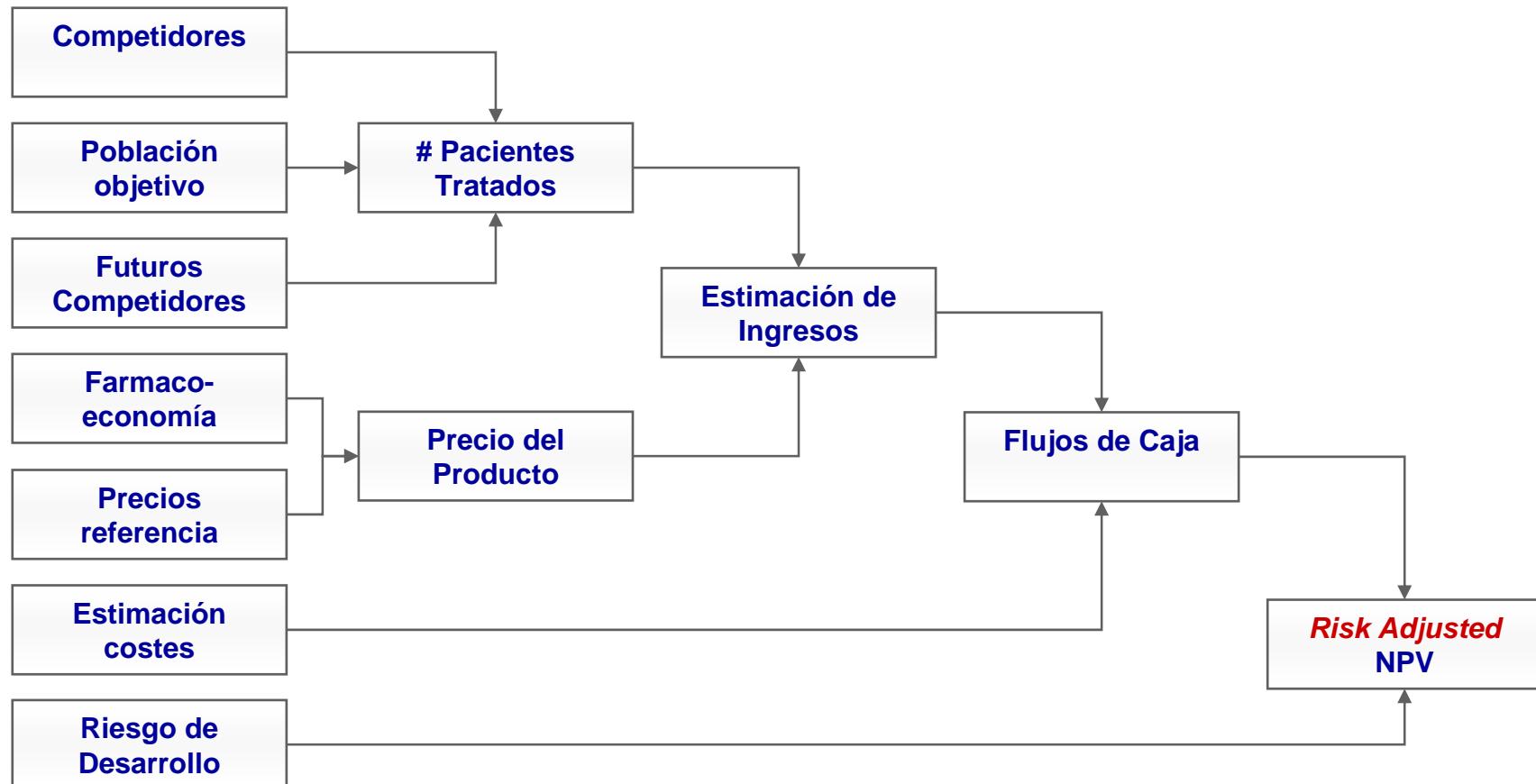
- Refleja las condiciones cambiantes del mercado y la flexibilidad en las tomas de decisiones.
- Por lo tanto da una mejor idea del riesgo
- Da pie a preguntas interesantes para los gestores
- Técnicamente complicado de entender y de implementar
- Requiere más hipótesis, estimaciones y datos
- Menos consenso en su uso
- Requiere el NPV (no lo sustituye)
- Todo el mundo habla de ello, pero nadie lo practica...

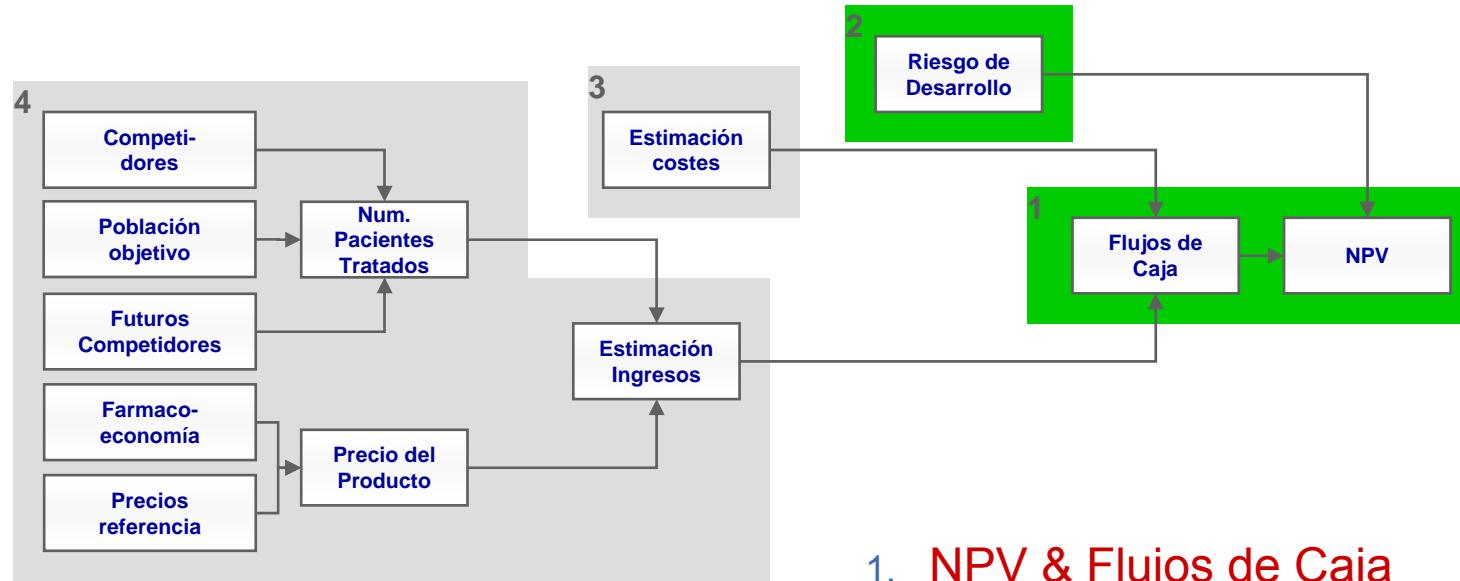


Risk Adjusted Net Present Value

El modelo - rNPV

- rNPV es el modelo de valoración estándar en Biotech (proyectos y empresas)
- Excepto por el ajuste del riesgo, es idéntico a cualquier modelo de Discounted Cash Flow





1. NPV & Flujos de Caja
2. Modelo de Riesgo
3. Modelo de Costes
4. Modelo de Ingresos
5. Reparto de Valor (Licenciatario / dor)
6. Sensibilidad del Modelo
7. ¿Que añaden las opciones reales?

La valoración se establece en función de los ingresos en caja que se genera en cada periodo

“CASH IS FACT, PROFIT SOMEBODY’S OPINION”

¿100€ HOY MEJOR QUE 105€ EN UN AÑO?

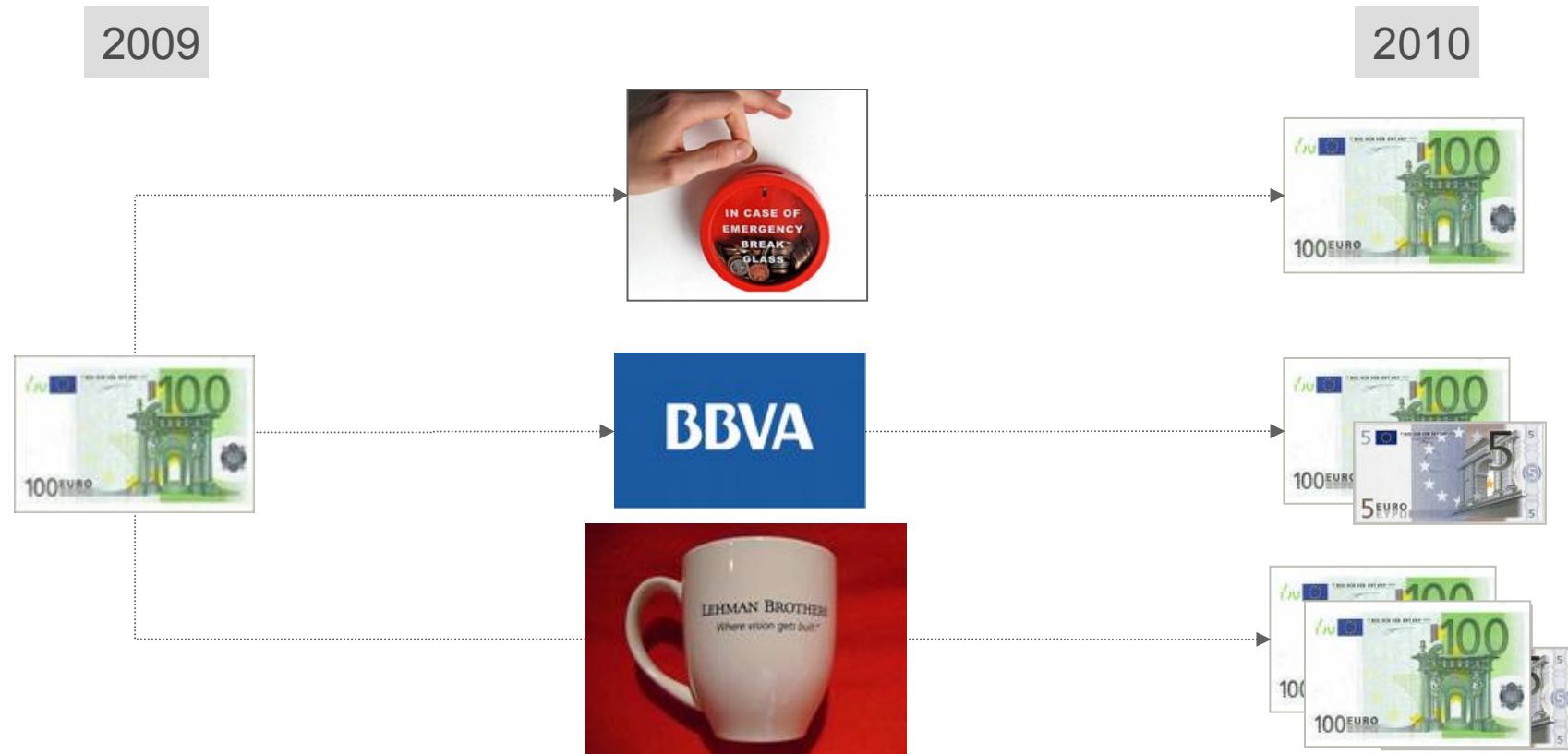


¿Cuál es la mejor opción de inversión?

La valoración se establece en función de los ingresos en caja que se genera en cada periodo

“CASH IS FACT, PROFIT SOMEBODY’S OPINION”

¿100€ HOY MEJOR QUE 105€ EN UN AÑO?

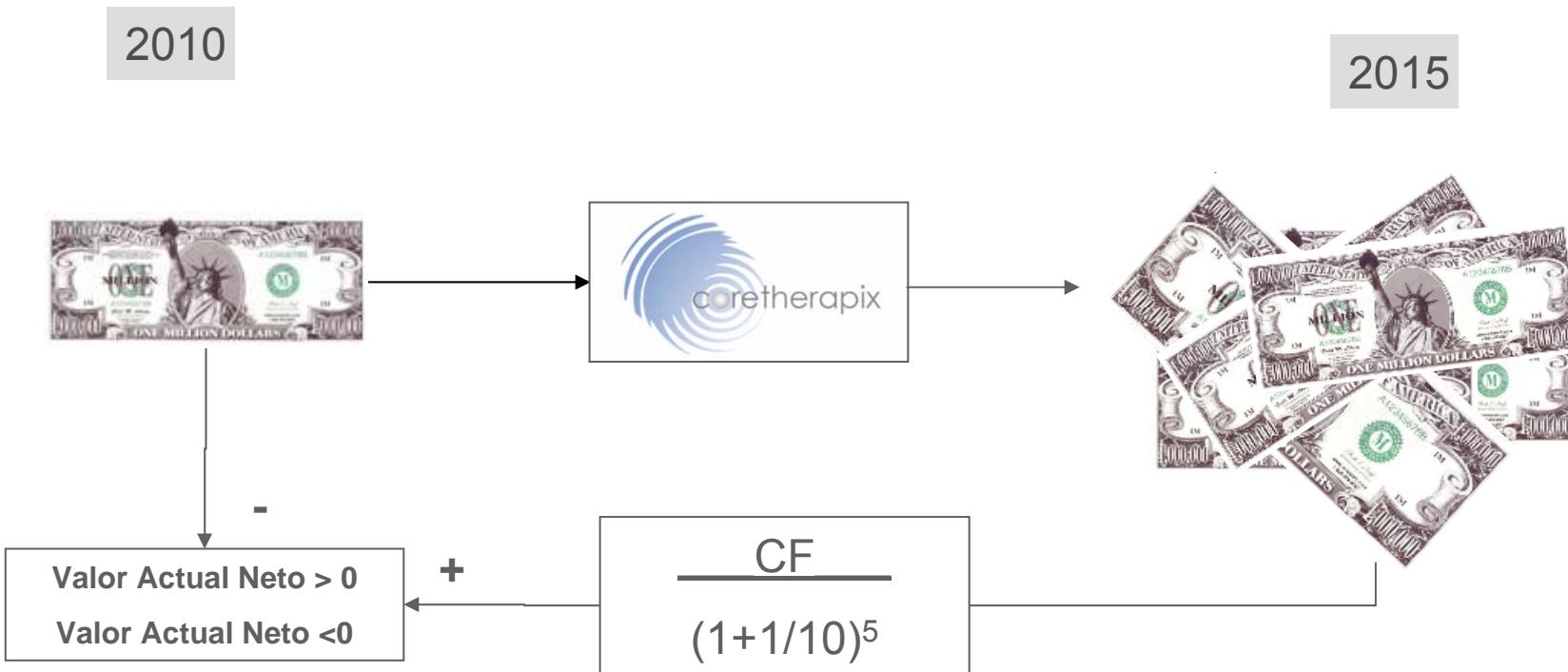


¿Y ahora?

¿Para un determinado riesgo cuanto valen \$XXX de 2010 hoy?

Discounted Cash Flow & NPV

- Invierte 1M\$ en Coretherapix y en 2015 si todo va bien te llevas 20M€.



- Para saber el valor del proyecto necesito descontar el valor futuro al presente en la medida del riesgo de proyectos similares y restarle la inversión.
- Si $VAN>0$ merece la pena invertir el proyecto
- El factor de descuento es el coste oportunidad de destinar la inversión a otro proyecto de un riesgo equivalente

Como se calcula el factor de descuento

- El factor de descuento ha de reflejar el riesgo de la inversión.
- Existen modelos financieros aceptados que permiten calcular un valor de descuento para una empresa en función de su comportamiento con respecto al mercado (CAPM, MDCPM).
- Pero no son fácilmente extrapolables para un proyecto / empresa no cotizado cuyo comportamiento no es observable o comparable.
- Aunque hay mucha teoría al respecto la solución generalmente aceptada en Biotech es descomponer el riesgo del proyecto en:
 - **Riesgo sistemático:**
 - Determinado por la tasa de retorno que los inversores generalmente exigen al sector (Según la literatura Pharma ~10%, Public Biotech ~20%, Private Biotech ~30%)
 - **Riesgo específico del proyecto:**
 - Reflejado en las probabilidades de éxito intrínsecas del proyecto.
- En otros sectores se utilizan tasas de descuento mucho más altas (25% - 40%)



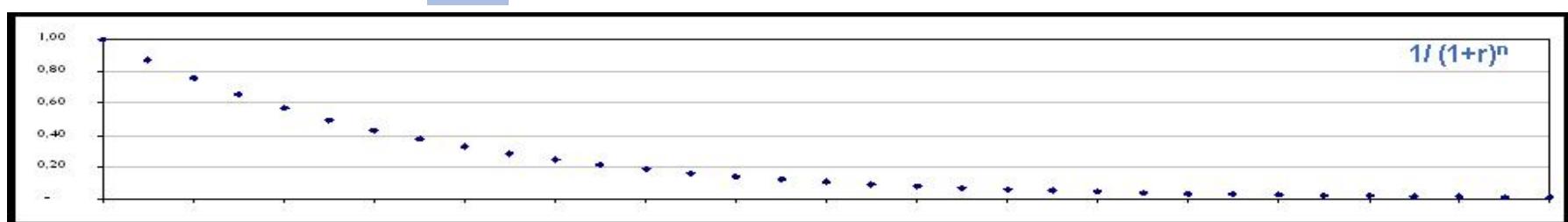
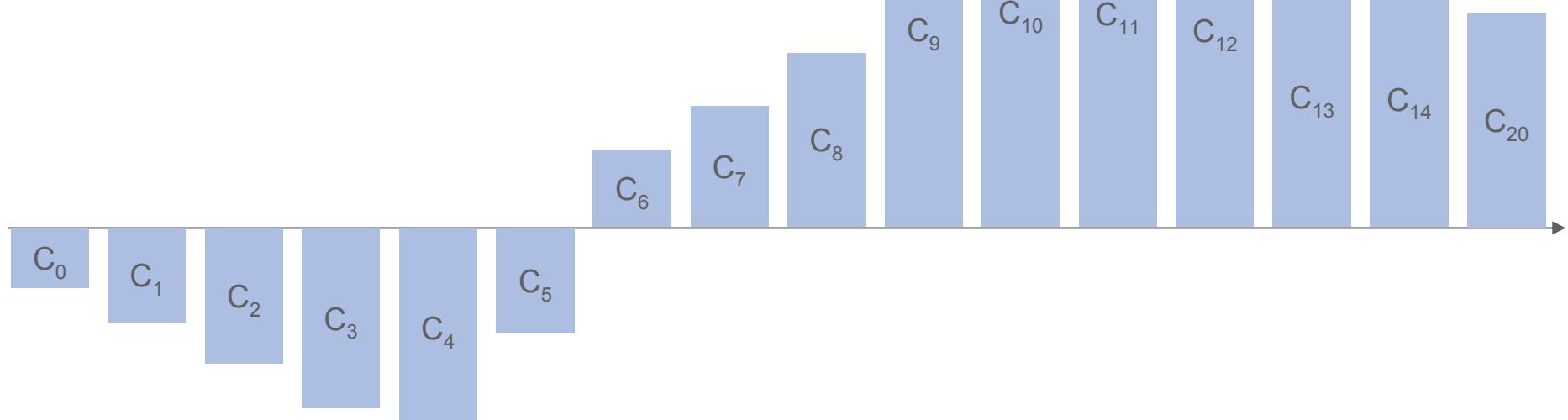
Como se calcula el factor de descuento

- La importancia de la precisión de la tasa de descuento es relativa
- Se puede utilizar como un parámetro más y ver la sensibilidad del resultado a distintos valores
- O darle la vuelta para pensar en términos de la Tasa Interna de Retorno

NPV estándar (VAN)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 20

- Consiste en calcular los flujos de caja en cada periodo y descontar al presente.



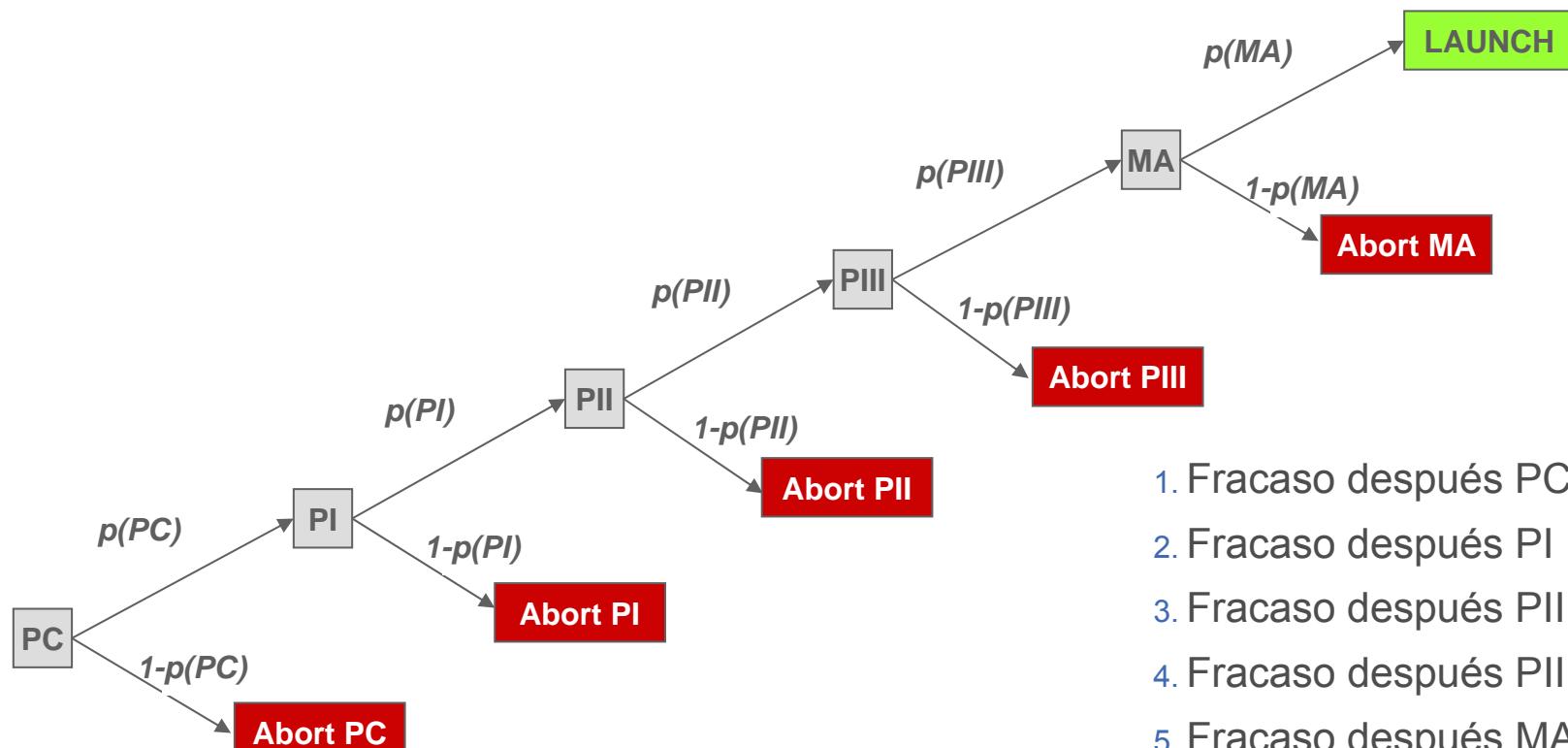
$$\text{NPV} = C_0 + \frac{C_1}{1+r} + \frac{C_2}{(1+r)^2} + \dots + \frac{C_t}{(1+r)^t} + \frac{C_{\text{TV}}}{r(1+r)^t}$$

Modelo de Riesgo

- El modelo anterior ignora que el proyecto no es una secuencia lineal de fases de desarrollo.
 - El desarrollo de un medicamento se divide en Fases cuyo éxito es independiente de las anteriores.
1. Preclinical trials
 - Estudios en animales para demostrar eficacia y seguridad, toxicidad, biodistribución, carcinogénesis.
 2. Phase I
 - Establecer la seguridad del medicamento y la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento.
 - Escalado de dosis
 - 20-50 voluntarios sanos (normalmente)
 3. Phase II
 - Establecer la eficacia y ampliar los datos de seguridad.
 - También llamado prueba de concepto, es el punto crítico
 - 20-300 pacientes
 4. Phase III
 - Comparación con tratamiento de referencia.
 - Estudios multicéntricos, 300-3000 pacientes.
 - Larga duración, mayor coste y complejidad.
 5. CMC (Chemistry Manufacturing and Controls)
 - Aprobación de los procesos de síntesis, producción, y control de calidad
 6. Market Authorisation
 - Autorización para comercializar el producto.
 - Revisión del dossier contenido todos los datos de los ensayos, CMC, preclínica...

Modelo de Riesgo

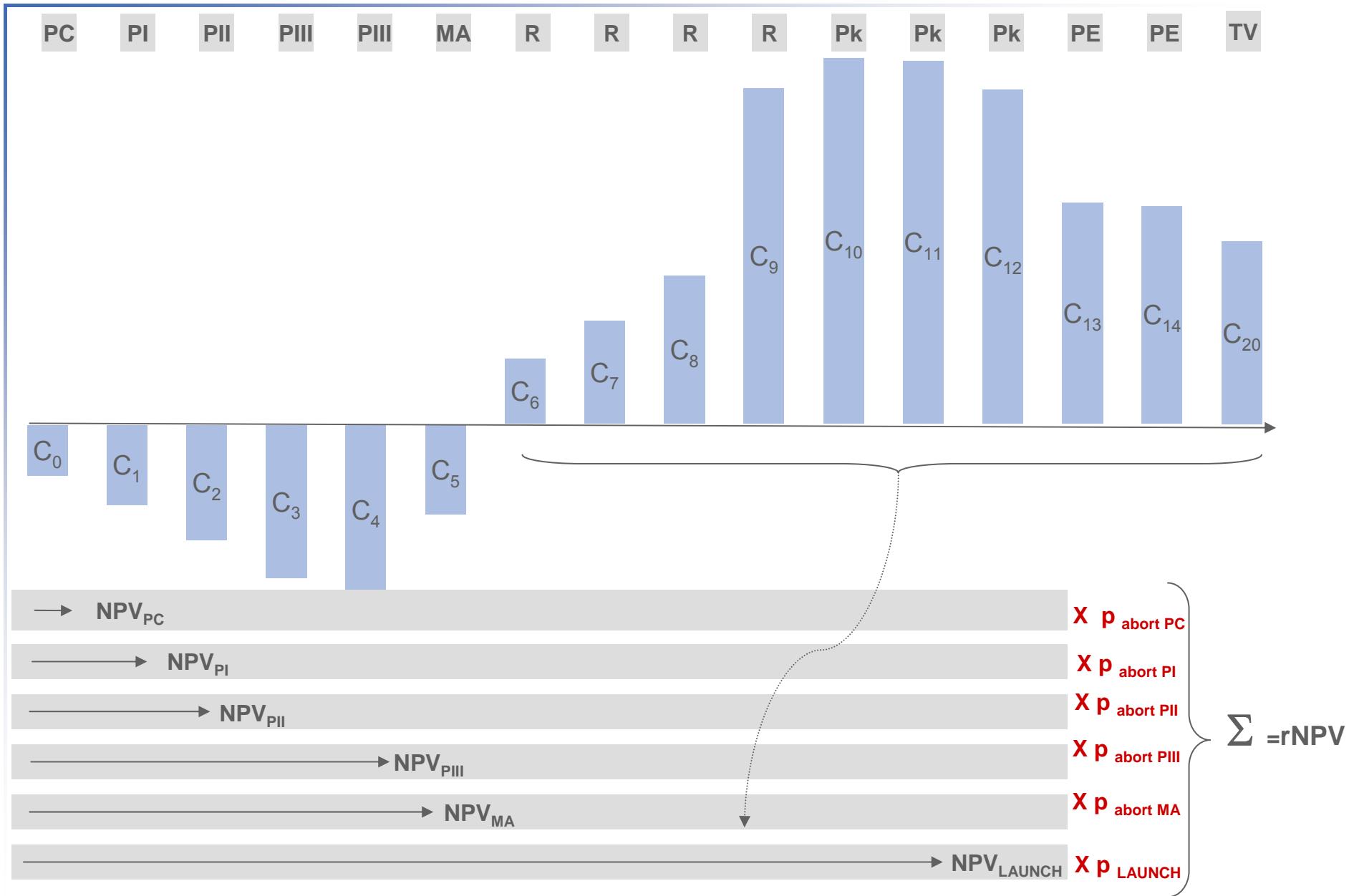
- Después de cada fase un resultado negativo obliga a abortar el proyecto.
- El proyecto encierra una serie de escenarios (sub-proyectos) con distintas probabilidades de ocurrir:



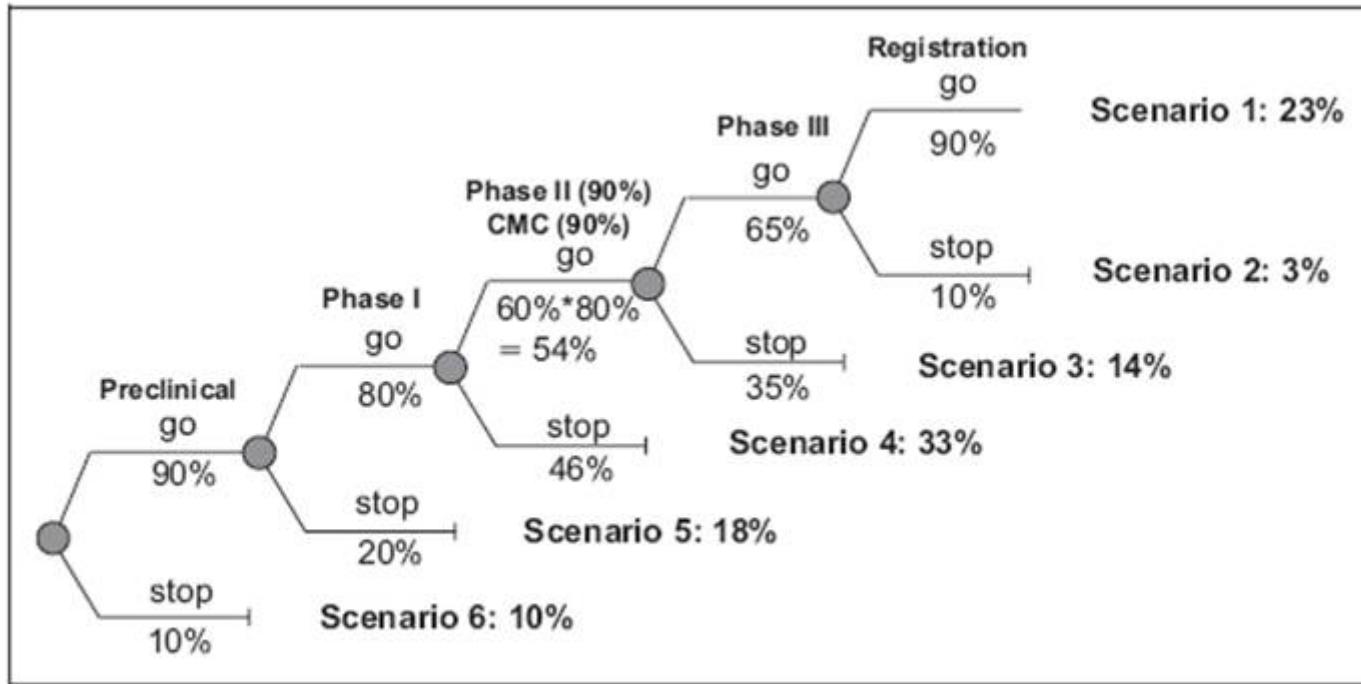
1. Fracaso después PC
2. Fracaso después PI
3. Fracaso después PII
4. Fracaso después PIII
5. Fracaso después MA
6. Comercialización

- El valor del proyecto es la esperanza matemática de estos escenarios

Modelo de Riesgo - Risk Adjusted NPV estándar (VAN)



Modelo de Riesgo - rNPV Ejemplo



Scenario	Probability (%)	Scenario NPV (€000)	Expected scenario NPV (€000)	
1	23	177.600	40,395	Launch
2	3	-49.305	-1,246	Stop after failure of registration
3	14	-23.923	-3,255	Stop after failure of Phase III
4	33	-11.627	-3,851	Stop after failure of Phase II
5	18	-6.143	-1,106	Stop after failure of Phase I
6	10	-2.841	-284	Stop after failure of preclinical
sum: 30,653				

- Bode-Greuel and Greuel JOURNAL OF COMMERCIAL BIOTECHNOLOGY, VOL 11, NO 2, 155–170, JANUARY 2005

Modelo de Riesgo - rNPV otra manera de verlo

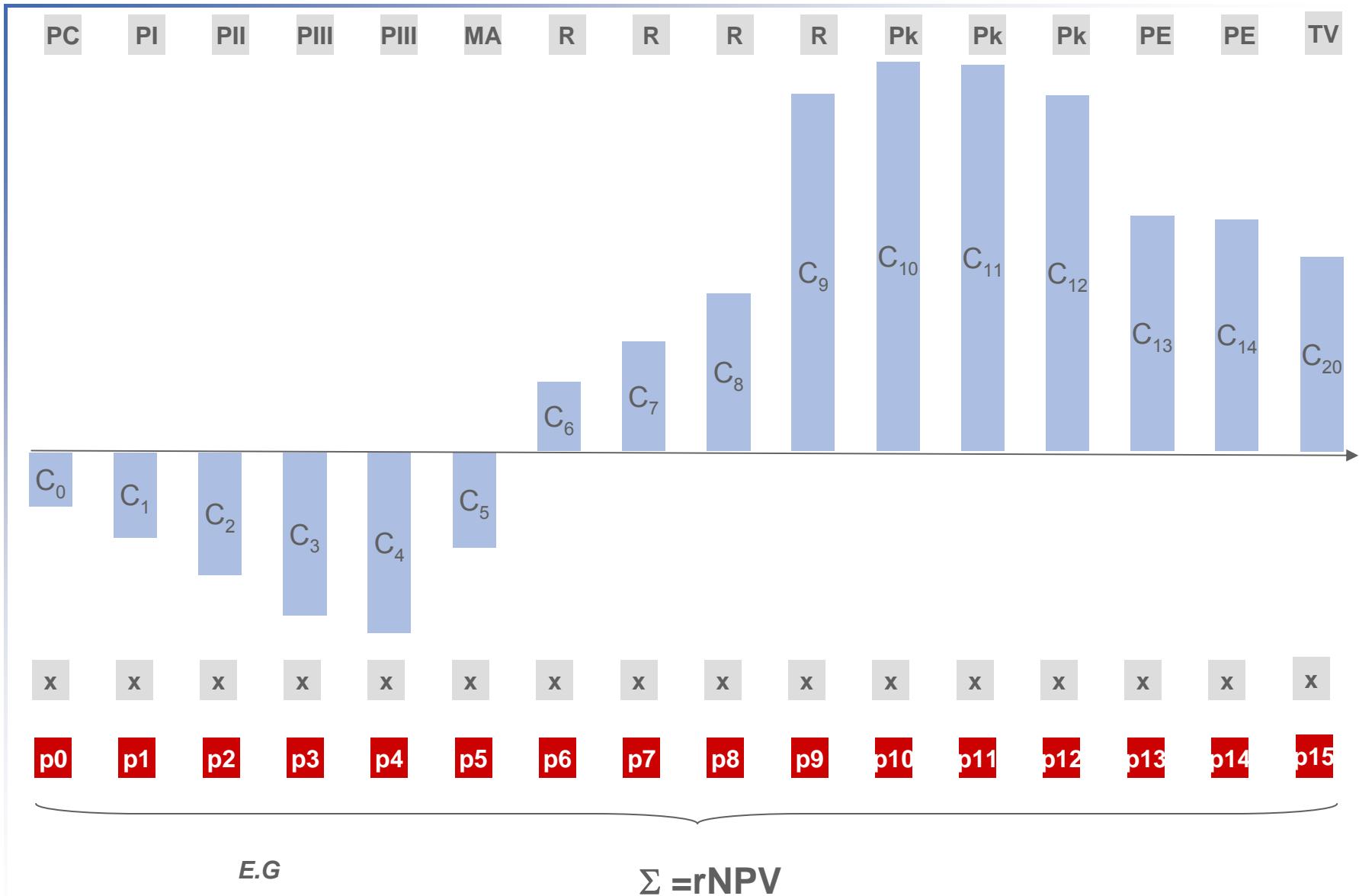
- Algebraicamente (e intuitivamente) el algoritmo anterior es equivalente a calcular la suma de cada cashflow descontados por la probabilidad de que se produzcan.

$$rNPV = \sum_{i=0}^n \frac{C_i R_0}{(1+r)^i R_i}$$

In the rNPV equation shown above, C_i is the cash flow at time i , R_0 is the current likelihood of reaching the final cash flow, R_i is the likelihood at time i of reaching the final cash flow, R_0 / R_i is the current likelihood (i.e., at time 0) of realizing the cash flow of time i , and r is the discount rate.

- Este algoritmo es más sencillo de implementar en Excel

Modelo de Riesgo - Risk Adjusted NPV estándar (VAN)



- Estupendo, pero de donde salen las probabilidades...



Modelo de Riesgo - Probabilidades

- De bases de datos y estudios retrospectivos como este

EXHIBIT 5
Probability Of Market Entry, Durations, And Costs For New Drugs, By Disorder And Primary Indication

Disorder	N	Entry probability (%)			Duration (months)				Cost (\$)
		Phase II	Phase III	Approval	Phase I	Phase II	Phase III		
Blood	163	60	57	25	18	32	33	906	
Cardiovascular	280	69	42	22	14	35	30	887	
Dermatological	122	84	44	29	13	29	24	677	
Genitourinary	120	92	58	37	21	28	25	635	
HIV/AIDS	108	75	50	36	19	23	19	540	
Cancer	681	78	46	20	21	30	29	1,042	
Musculoskeletal	134	73	41	22	19	39	30	946	
Neurological	192	73	47	22	20	39	32	1,016	
Antiparasitic	20	100	67	53	18	33	13	454	
Respiratory	165	68	31	16	18	30	36	1,134	
Sensory	53	88	60	40	11	44	30	648	
Primary indication									
Alzheimer's disease	46	65	46	25	17	37	18	903	
Rheumatoid arthritis	51	91	33	23	18	36	39	936	
Asthma	74	81	36	26	18	33	31	740	
Breast cancer	54	96	58	44	17	37	37	610	
HIV/AIDS	89	83	56	44	22	22	19	479	

SOURCE: Authors' calculations.

NOTES: Phases are for human clinical trials. New drug application (NDA) durations are as for the average drug. Cost is the total expected capitalized cost per new drug (in millions of 2000 dollars).

Y Otros: A. DiMasi, R.W. Hansen, and H.G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics* 22, no. 2 (2003): 151–185; J.A. DiMasi et al., "Research and Development Costs for New Drugs by Therapeutic Category: A Study of the U.S. Pharmaceutical Industry," *Pharmaco Economics* 7, no. 2 (1995): 152–169; and J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, and J. Vernon, "R&D Costs and Returns by Therapeutic Category," *Drug Information Journal* 38, no. 3 (2004): 211–223.

See C.P. Adams and V.V. Brantner, "New Drug Development: Estimating Entry from Human Clinical Trials," *FTC Working Paper* no. 262 (Washington: Federal Trade Commission, 2003).

R.M. Abrantes-Metz, C.P. Adams, and A.D. Metz, "Pharmaceutical Development Phases: A Duration Analysis," *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics, and Policy* (forthcoming).

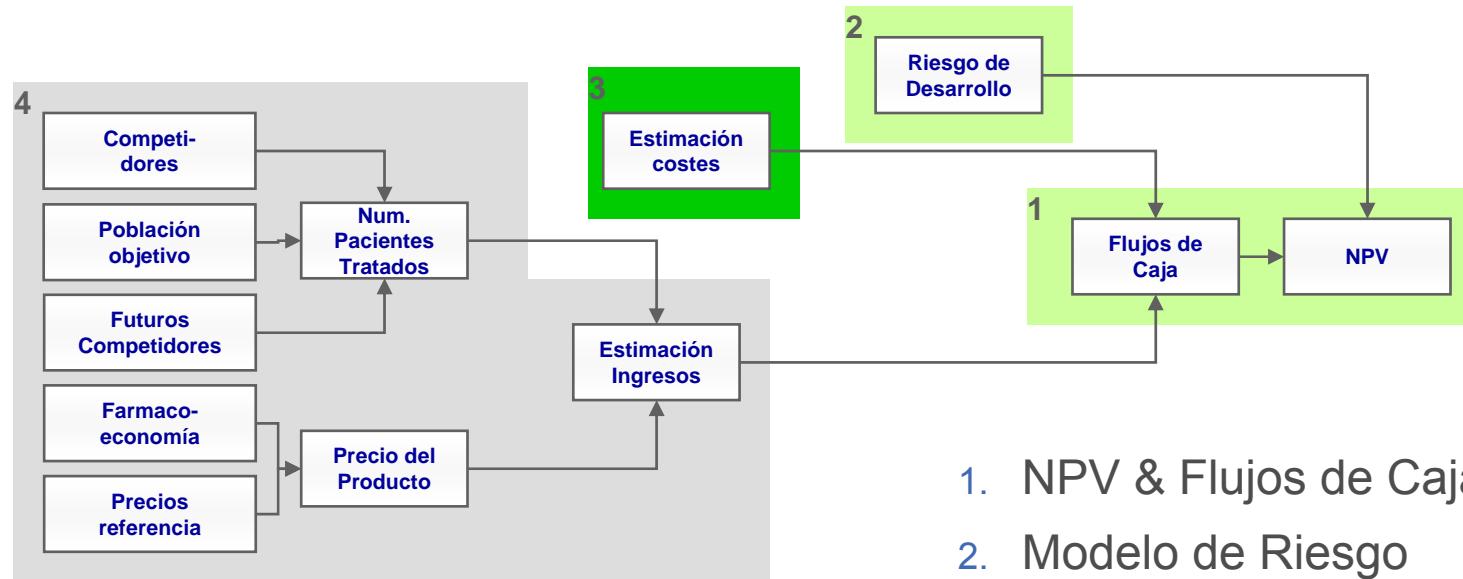
Modelo de Riesgo - Probabilidades

- Hay negocios montados alrededor de esta información
- www.pharmaprojects.com, www.recap.com

The image shows a screenshot of a web browser with two windows open, illustrating pharmaceutical databases:

- Pharmaprojects (Left Window):** The homepage features a banner for "Pharmaprojects Analysts". It highlights "Company Analysis" and "Therapy Analysis". A sidebar on the right shows a silhouette of a person pointing at a graph, with the text: "What can you do with Pharmaprojects' R&D pipeline intelligence? Watch our presentation or try Pharmaprojects to find out." Below this are news items: "Brilianta meets Phase III endpoint" and "Additional launch for D... Zydema". The footer includes links to "Signals Magazine", "rDNA.com", "RecapRx.com", "RecapIP.com", and "Alllicense".
- RECAP by Deloitte (Right Window):** The homepage features a banner for "RECAP by Deloitte". It highlights "Welcome to the updated Recap website!". It lists several features: "Creating an Effective Royalty Rate analysis tool to examine post-launch payments in deals matching your selected criteria.", "Expanding the Alliance Search Builder and implementing a better system for disease classification.", "Improving the Clinicals database.", and "Enhancing the site's coverage with a database of Licensed Patents." It also features a "Signals Magazine" section with an article titled "Survival of the Fittest" and a "Alllicense 2009" event section.

¿Donde estamos?



1. NPV & Flujos de Caja
2. Modelo de Riesgo
3. **Modelo de Costes**
4. Modelo de Ingresos
5. Reparto de Valor (Licenciatario / dor)
6. Sensibilidad del Modelo
7. ¿Que añaden las opciones reales?

Modelos de costes clínicos

- Si no se puede modelar (e.g. en función de los pacientes tratados), se recurre a bases de datos para estimar duración y coste de las fases y de fabricación.

EXHIBIT 2
Average Phase Time And Clinical Capitalized Costs For Investigational Compounds

Testing phase	Duration (months)		Mean cost ^a		Expected cost ^a		Total ^a		
	DHG 1	DHG 2	Pharma-projects	DHG	Pharma-projects	DHG	Pharma-projects	DHG	Pharma-projects
Phase I	22	12	19	\$ 31	\$ 32	\$ 31	\$ 32		
Phase II	26	26	30	42	40	30	29		
Phase III	31	34	30	119	113	37	52		
Animal	37			10	10	3	3		
Preclinical								\$335	\$381
Clinical						100	116	467	487

Costs:

Phase 1 and 2: Clinical trials (outsourced): \$8,000–\$15,000 per subject

Phase 3: Clinical trials (outsourced): \$4,000–\$7,500 per subject

Animal studies to support phase 1: ~\$500,000

Animal studies to support phase 2: ~\$1 million

Animal studies to support phase 3: ~\$1.5 million

FDA approval: \$0.8–\$1.8 million+ (\$300,000 for the Prescription Drug User Fee Act II fee and the remainder for preparation of the New Drug Application (NDA); NDA-preparation costs are highly variable and depend largely on the amount and the quality of data to be presented)

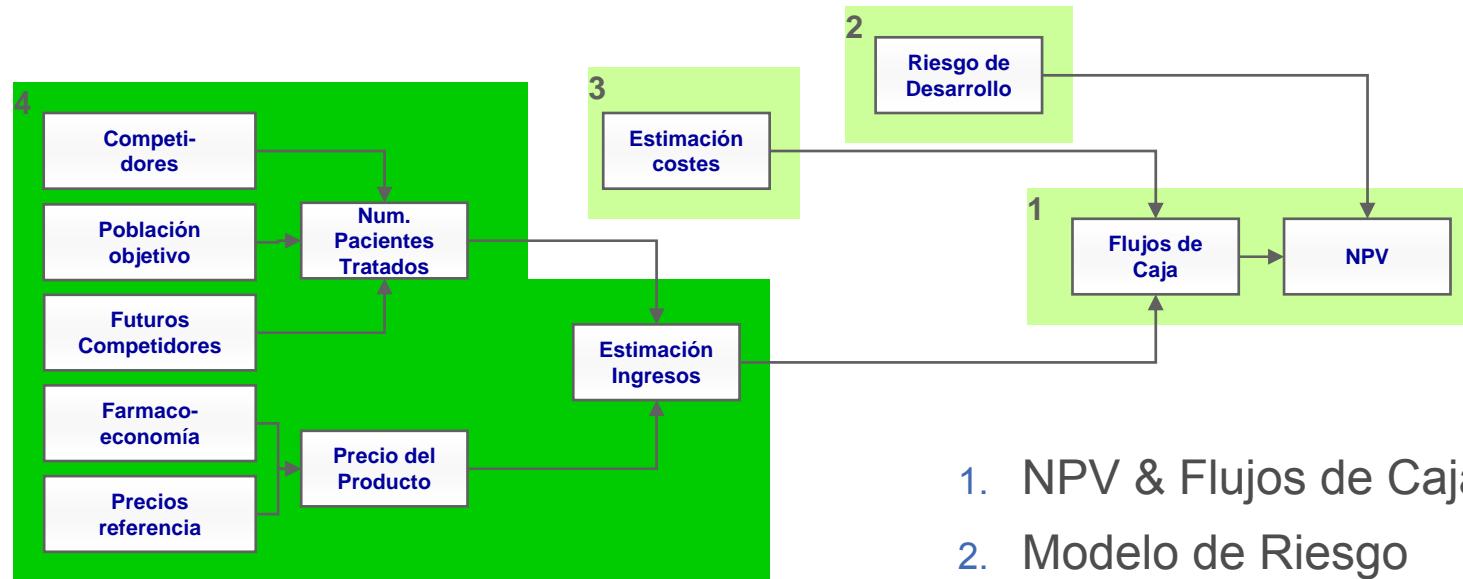
Financials:

Revenue reserved for manufacturing and marketing: 40–60% (choose the high end to justify a reasonable market percentage)

Modelos de costes de ventas y marketing

- Los gastos de S&M se estiman como la suma de
- Los gastos de promoción (% de peak sales 2%-8%) (incluido premarketing)
- Gastos de la fuerzas de ventas en función del número de vendedores necesarios para llegar a los recetadores (estos datos son de buena calidad si se conoce el mercado)

¿Donde estamos?



1. NPV & Flujos de Caja
2. Modelo de Riesgo
3. **Modelo de Ingresos**
4. Modelo de Costes
5. Reparto de Valor (Licenciatario / dor)
6. Sensibilidad del Modelo
7. ¿Que añaden las opciones reales?



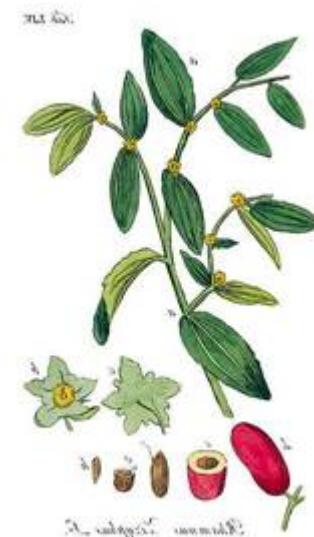
The screenshot shows the mi+D website interface. The top navigation bar includes links for 'BUSCADOR', 'CONTACTO', 'SUSCRIPCIÓN', 'MAPA', 'REGISTRO', 'AYUDA', and 'sistema madri+d'. The main menu has categories like 'INFORMACIÓN I+D', 'EMPRESAS', 'CIENCIA Y SOCIEDAD', and 'noticias'. A banner on the left marks '10 años con la ciencia y la tecnología' (10 years with science and technology). The news article title is 'Hallan un neuro-estimulante para tratar la enfermedad de Parkinson'.

Hallan un neuro-estimulante para tratar la enfermedad de Parkinson

Investigadores del Instituto de Biomedicina Avanzada (IBA) han hallado un derivado peptídico del Azufaifo (*Rhamnus zizyphus*) denominado Gingolina que en modelos animales ha demostrado interferir en el desarrollo de la enfermedad del Parkinson, el Alzheimer e incluso retrasar determinados tipos de cáncer. El hallazgo, publicado en la revista *Intergalactic Journal of Very Advanced Pharmacochemistry*, abre la puerta al diseño de nuevos y mejores tratamientos para las enfermedades neurodegenerativas. El instituto se encuentra en negociaciones con varias empresas para licenciar la patente de esta prometedora molécula para su desarrollo clínico.

FUENTE | IBA

22/05/2009



El IBA licencia la Gingolina a Pharmandaway Biotech para el tratamiento del Síndrome de PINS

Tras un largo periodo de negociación el Instituto de Biomedicina Avanzada (IBA) ha licenciado la Gingolina a Pharmandaway Biotech para el tratamiento del Síndrome de PINS, reservándose los derechos en otras enfermedades neurodegenerativas.

FUENTE | IBA

23/05/2010

TARGET PRODUCT PROFILE

Gin-101 – Treatment for PINS (Powerpoint Induced Narcolepsia)

Indication: Moderate to severe *Powerpoint Induced Narcolepsia*.

Target patient population: Patients suffering from moderate to severe PINS not responding to other alkaloid neurostimulants.

Efficacy: Faster onset of increased vigilance and enhanced short term memory in comparison with Standard Quality of Care during the acute phase of PINS.

Safety tolerability: Minor secondary effects such as increased frowning rate, compulsive questioning. Rarely major secondary effects including propensity to debate *ad aeternum* with the presenter or pointing out typos on slides.

Formulation: Transdermal patch.

Other: Peptide biological product.

USPs:
First in market preventive treatment to halt the onset of Powerpoint Induced Narcolepsia

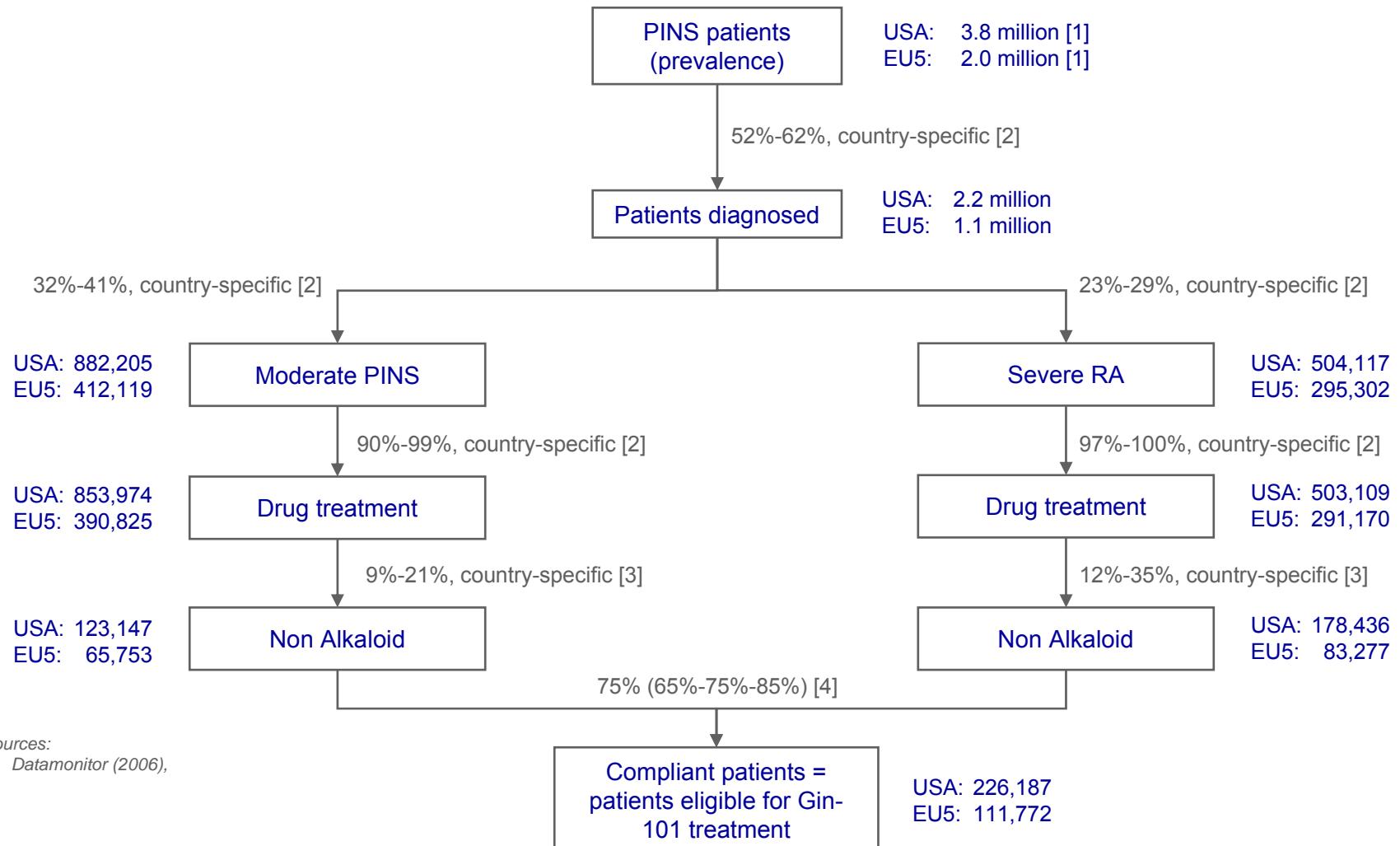
Modelo de Ingresos – Componentes

- Numeros de pacientes - Modelos “bottom up” de demanda
- Competidores – Modelos económicos de entrada
- Precio – Consideraciones farmaco-económicas
- La calidad del análisis = $f(\text{TPP})$:
 - ¿Pero cuantos pacientes hay diagnosticados?
 - ¿A cuantos se les puede tratar farmacológicamente?
 - ¿El prescriptor está de nuestra parte?
 - ¿Qué otros productos existen y cuales son las ventajas competitivas?
 - Eficacia
 - Seguridad
 - Administración
 - Costes de producción, distribución...



Modelo de Ingresos – Patient Based Model

- Patient based model (USA + EU-5: Ger, UK, Fr, Ita, Spa.)
- Distinción entre modelos crónicos (prevalencia) y agudos (incidencia), coste tratamiento anual, pool etc.



Modelo de Ingresos: Competidores, mercado y pipeline

- Competidores actuales y en fase de desarrollo e.g. algunos en artritis reumatoide...

Generic Name	Synonyms	Originator	Licensee	Pharmacology	ROA	Status RA
cetolizumab pegol	CDP-870 Cimzia PHA-738144	UCB	Nektar Therapeutics Enzon	Tumour necrosis factor alpha antagonist	intravenous subcutaneous	III
golimumab	CINTO-148	Johnson & Johnson	Medarex Schering-Plough Tanabe Seiyaku	Tumour necrosis factor alpha antagonist	intravenous, subcutaneous	III
ocrelizumab	anti-CD20 MAbs, humanized, Gen anti-CD20 MAbs, humanized, Biog PR-070769 PRO-70769 R-1594	Genentech	Biogen Idec Hoffmann-La Roche	CD20 antagonist	Parenteral, general	III
denileukin ditox	DAB389IL-2 IL-2 fusion protein, Seragen IL-2 fusion toxin, Seragen LY-335348 ONTAK Onzar	Ligand	Eisai Bi Lilly Fermer Alfa Wassermann Cephalon	Interleukin 2 receptor antagonist	intravenous	II
eculizumab	5G1.1 AK-451 C5 cleavage inhibitor, Alexion h5G1.1 Soliris Soliris	Alexion		Complement factor C5 inhibitor	intravenous, inhaled, intraocular	II
KB-002	autoimmune MAbs, Kalo Bios	Kalo Bios		Granulocyte macrophage colony stimulating factor antagonist	intravenous	II
ofatumumab	HuMax-CD20	Genmab	Glaxo Smith Kline	CD20 antagonist	intravenous	II
TRU-015	CytokineB20G	Trubion	Wyeth	B cell inhibitor	intravenous	II

Modelo de Ingresos: Modelo de entrada

- La cuota de mercado se estima según el modelo de entrada y las expectativas de desarrollo de los competidores y las ventajas comparativas.

TABLE 4
*Order of Entry Penalty**

Entry Order	Share Relative to Pioneering Brand	Shares (%)					
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
First	1.0	100	—	—	—	—	—
Second	0.71	58.5	41.5	—	—	—	—
Third	0.58	43.6	31.0	25.4	—	—	—
Fourth	0.51	35.7	25.4	20.8	18.1	—	—
Fifth	0.45	30.8	21.9	17.9	15.5	13.9	—
Sixth	0.41	27.3	19.4	15.9	13.8	12.4	11.2

*Note: These values are calculated based on equation (2) with $P_{nc} = 1$, $A_{nc} = 1$ and $L_{nc} = 1$ and the parameters in Table 2.

Urban et al.: Market share rewards to pioneering brands: an empirical analysis and strategic implications. Management Science 32(6), pp. 645-659, 1986

Precio – Modelos farmacoeconomicos y pseudo farmacoeconomicos

A pharmacoconomic study evaluates the cost (expressed in monetary terms) and effects (expressed in terms of monetary value, efficacy or enhanced quality of life) of a pharmaceutical product. Several types of studies include cost-minimization analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis and cost-utility analysis.

Table 1: Comparison of cost of bare-metal and drug-eluting stents

	Bare-metal stent	Drug-eluting stent
Stent alone	~\$800–1,000	~ \$2,800–3,200
Initial procedural cost	\$4,395	\$7,252
Cost from hospital discharge to 12 months	\$8,040	\$5,468
Total cost	\$16,504	\$16,813

Source: Datamonitor

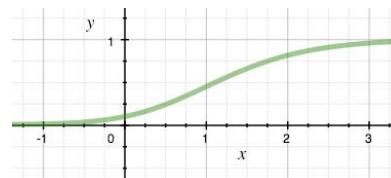
DATAMONITOR

Si el mercado se conoce entonces es posible comparar con precios actuales

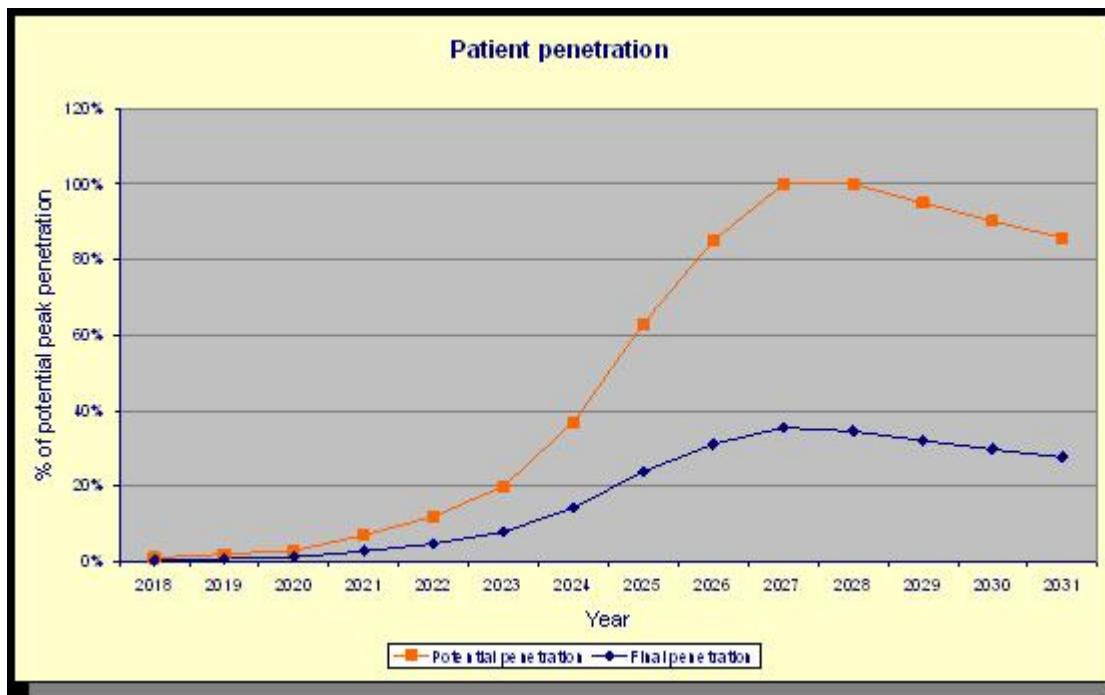
Peak Sales, Curva de Penetración y Erosión

- Las ventas máximas = Cuota de mercado máxima x Pacientes candidatos x Precio
- Después es necesario ajustar una curva logística para reflejar la adopción del producto

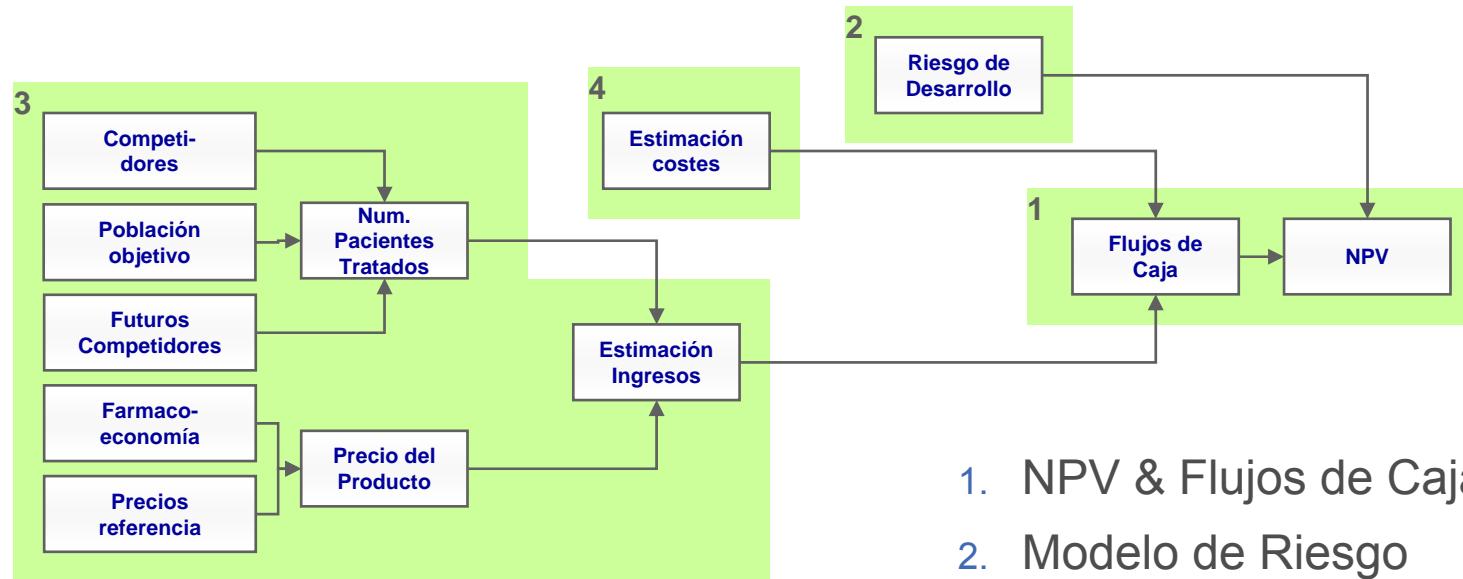
$$Y(t) = A + \frac{K - A}{(1 + Qe^{-(B+3(t-M))})^{1/\nu}}$$



- Finalmente hay que considerar una erosión razonable (e.g. -5% anual) por culpa de los genéricos al expirar la patente y un valor terminal



¿Donde estamos?



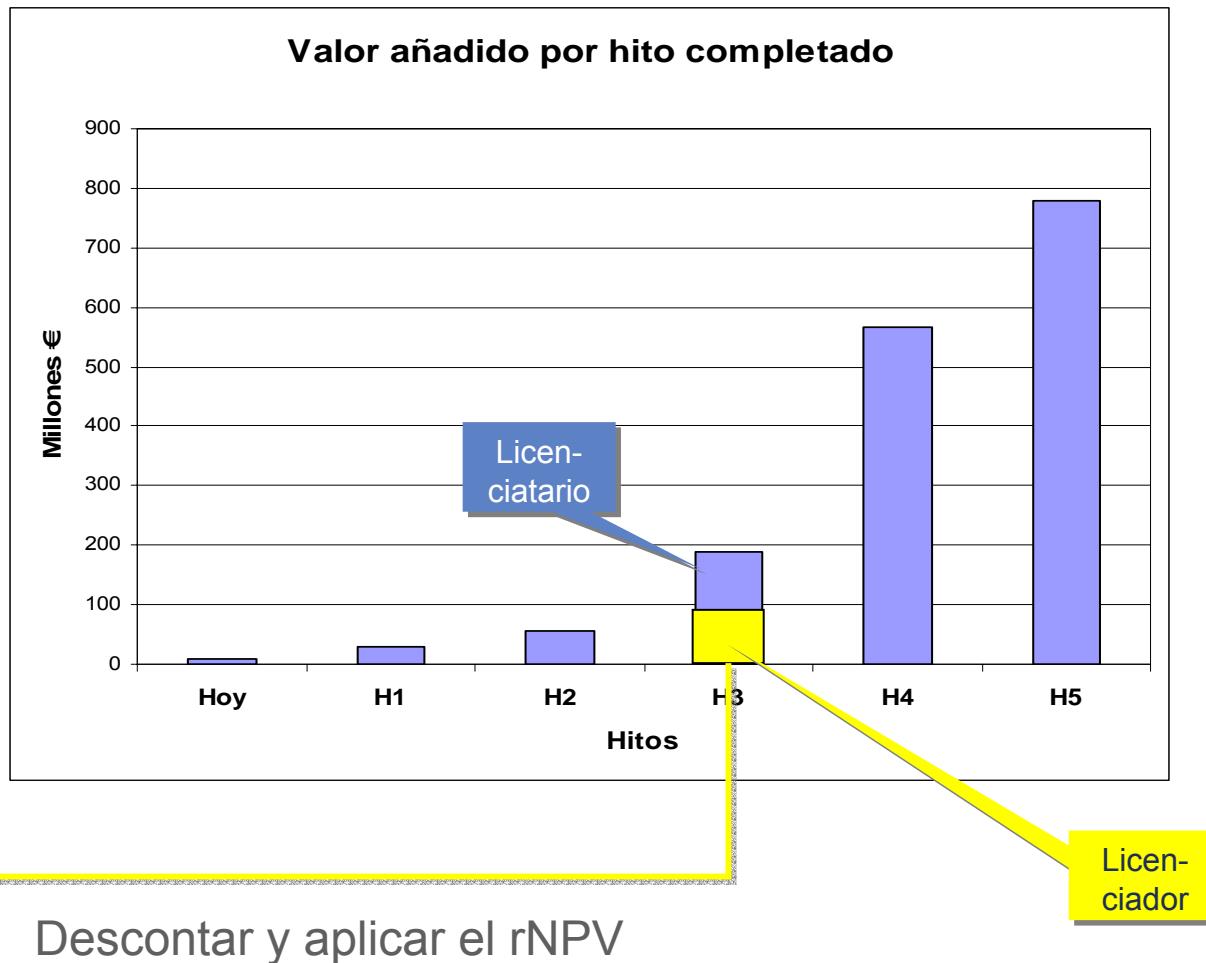
1. NPV & Flujos de Caja
2. Modelo de Riesgo
3. Modelo de Ingresos
4. Modelo de Costes
5. Reparto de Valor (Licenciatario / dor)
6. Sensibilidad del Modelo
7. ¿Que añaden las opciones reales?

Licencias - Reparto de Valor

- Hasta ahora obtenemos el valor que retendría el dueño de la IP si estuviera integrado
- Una empresa de biotecnología carece de los recursos complementarios para esto (capacidad de desarrollo clínico, fuerzas de ventas, fabricación...)
- El acuerdo de licencia debe repartir el NPV entre licenciatario y licenciador.
- Existen tablas que sugieren repartos típicos según el momento de la licencia.
- Tradicionalmente Big Pharma ha licenciado nuevos productos en Fase II.

%	Licenciador	Licenciatario
Preclínica	10 - 20	80 – 90
IND	20 – 40	60 – 80
Fase IIb/III	40 – 60	40 - 60
Autorización	60 - 80	20 – 40

- Calcular el valor del proyecto en el futuro, dividirlo en el ratio Licensor/Licensee y descontar al presente



- También se puede asumir un royalty global y descontar (más sencillo)
- O aplicar estimaciones de reparto sobre el NPV a día de hoy.

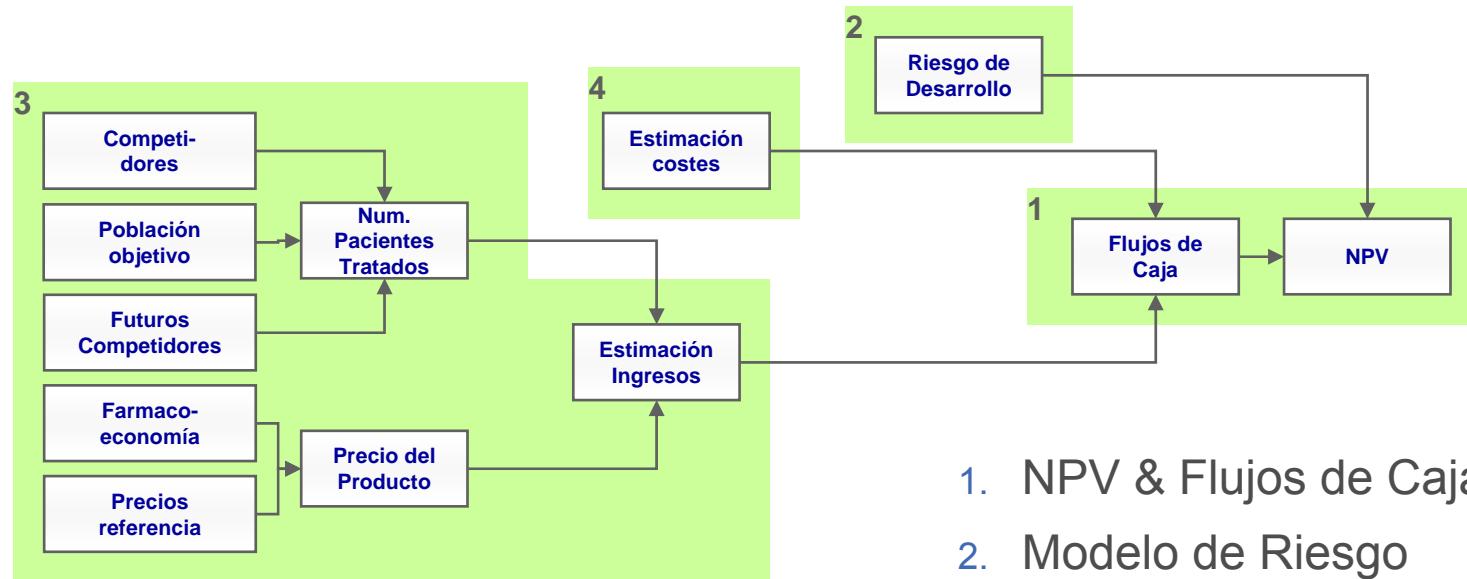
- Lo siguiente es estructurar el contrato de tal manera que el valor se distribuya entre los elementos típicos: Upfront, Milestones, Royalties.

License contracts

	Phase I deal	Phase II deal	Phase III deal
Upfront	1	1	1
1 st dose phase II	1	-	
1 st dose phase III	2	1	-
NDA	3	2	1
Approval	4	3	2
Royalties	4%-15%	8%-20%	10%-30%
Value share	25%-75%	35%-65%	50%-50%

A phase II deal (closed after phase I results) usually displays a value share of 35%-65% for licensor and licensee. Upfront and milestone payments are set in a way that their relative size behave like the indicated weights. The approval milestone therefore is three times the size of the upfront payment. These rules can however be modified according to the preferences of the contract partners.

¿Donde estamos?



1. NPV & Flujos de Caja
2. Modelo de Riesgo
3. Modelo de Ingresos
4. Modelo de Costes
5. Reparto de Valor (Licenciatario / dor)
6. **Sensibilidad del Modelo**
7. **¿Que añaden las opciones reales?**

- En todos los parámetros que hemos introducido hay una gran elemento de posible variación.
- Por lo tanto lo interesante no debería ser el valor final de la NPV si no cómo se comporta según varían los parámetros :
 1. Evaluar el impacto de condiciones extremas → Escenarios base, optimistas y pesimistas
 2. Determinar que parámetros tienen un mayor peso → Análisis de sensibilidades
 3. Comprender como de precisa es la estimación → MonteCarlo

Escenarios

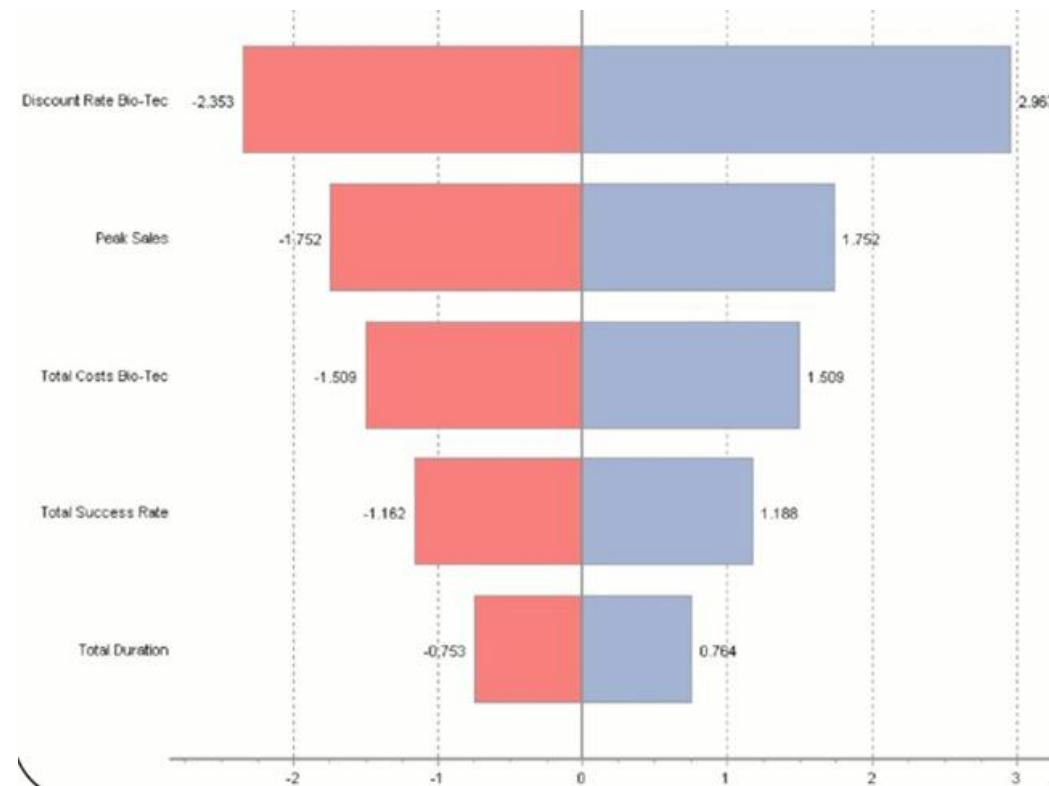
- Evaluar el impacto de condiciones extremas → Escenarios base, optimistas y pesimistas
- Los escenarios demuestran valores probables y combinaciones extremas

Worst Case	Base Case	Best Case
Price down 10%	Price base estimate	Price up 10%
Duration up 10%	Duration base estimate	Duration down 10%
L'or Value Share 25%	PoS base estimate	L'or Value Share 35%
Mnf. cost up 20%	Mnf cost base estimate	Mnf. cost down 20%

Worst Case NPV	Base Case NPV	Best Case NPV
46 M€	62 M€	71M€

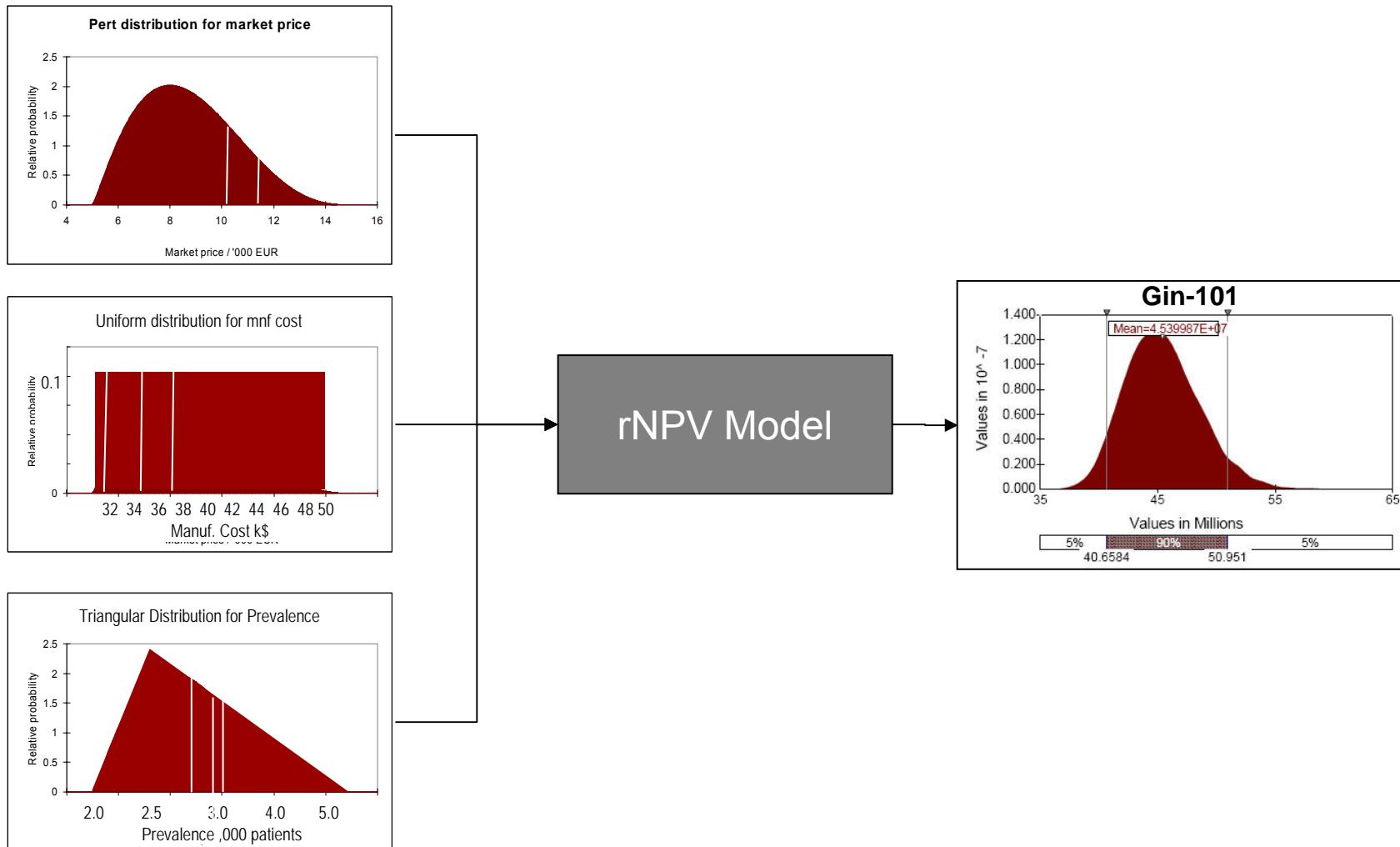
Análisis de sensibilidades

- Determinar que parámetros tienen un mayor peso → Análisis de sensibilidades
- Evaluar el impacto en el rNPV de variaciones de los parámetros de un 10%
- Concentrar el esfuerzo en reducir la incertidumbre respecto a estos factores

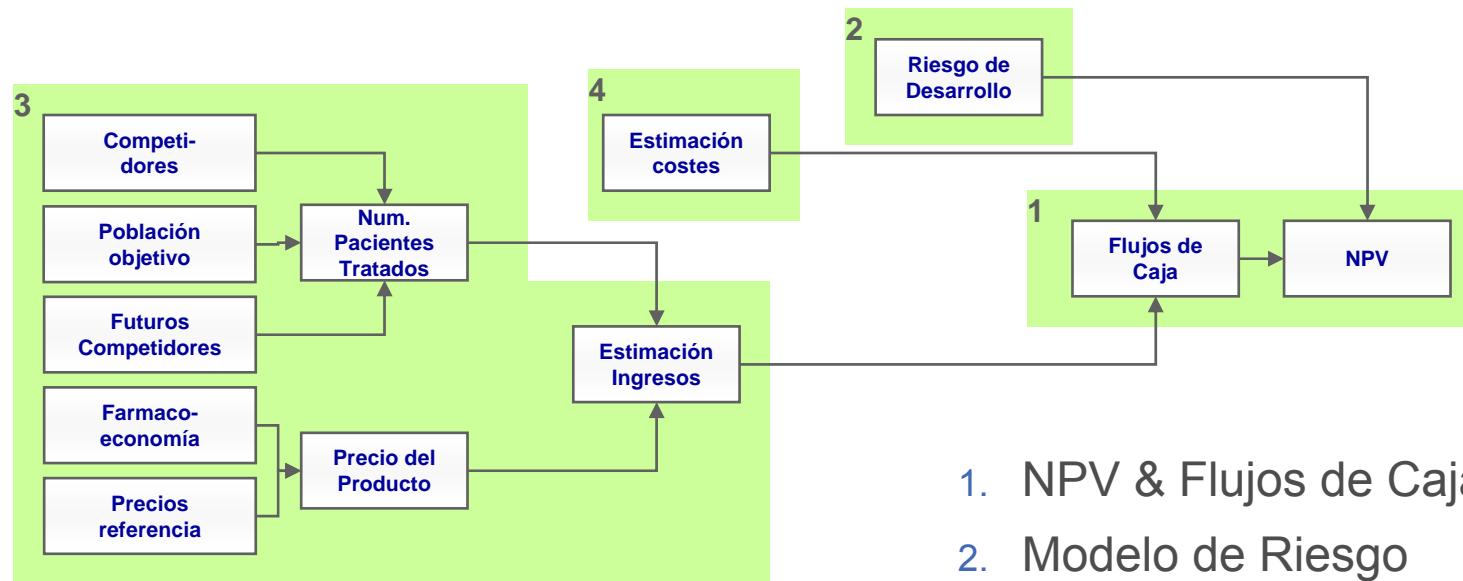


Análisis de Monte Carlo

- Comprender como de precisa es la estimación → MonteCarlo
- Simular el modelo con el mayor numero posible de combinaciones aleatorias de parámetros extraídos de distribuciones estadísticas determinadas.



¿Donde estamos?



1. NPV & Flujos de Caja
2. Modelo de Riesgo
3. Modelo de Ingresos
4. Modelo de Costes
5. Reparto de Valor (Licenciatario / dor)
6. Sensibilidad del Modelo
7. ¿Que añaden las opciones reales?

¿Y las Opciones Reales?

PC

PI

PII

PII

PIII

MA

R

R

R

R

Pk

Pk

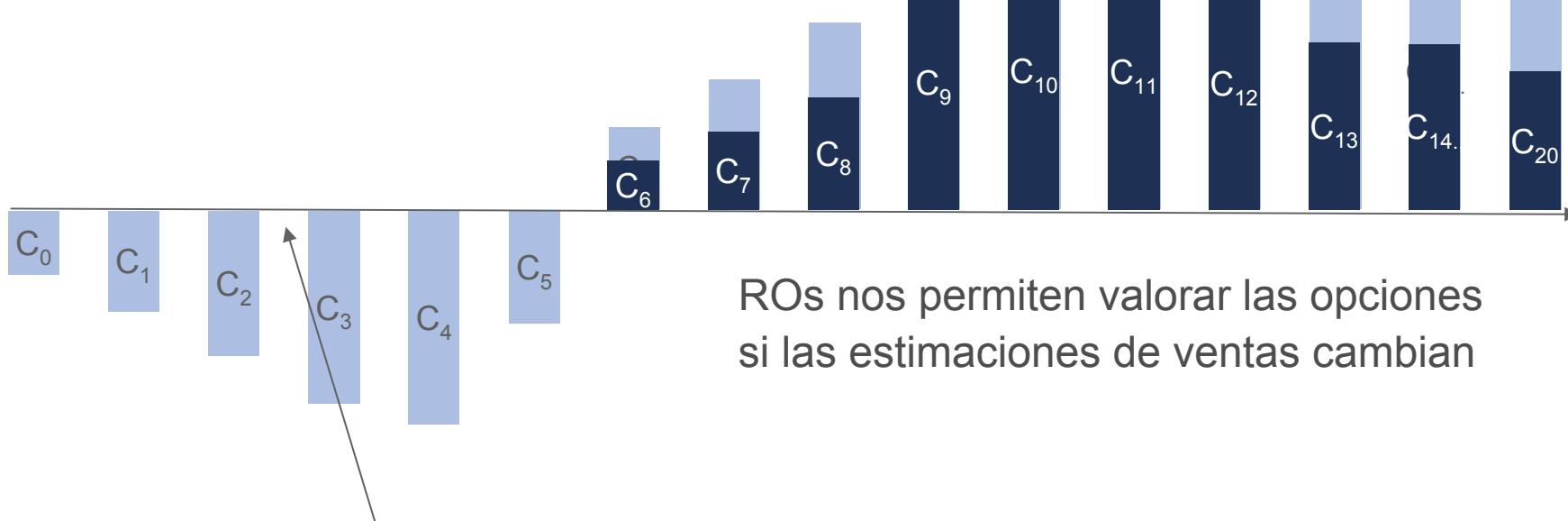
Pk

PE

PE

TV

NPV nos permite valorar un proyecto con distintos posibles escenarios predeterminados



ROs nos permiten valorar las opciones si las estimaciones de ventas cambian

¿Continuamos?
¿Scale down?

Opción real = rNPV + Flexibilidad

La realidad

- La valoración es en el fondo un ritual de apareamiento



- El precio de la tecnología depende del uso que le vaya a dar el comprador

CELLERIX
Liderando la medicina

► Índice
► Sobre nosotros
► Productos
► Prensa
Events
Notas de prensa
► Contáctanos

Cellerix » Prensa » Notas de prensa » Cellerix licencia su producto Cx401 en Norteamérica a la multinacional Axcan

Cellerix licencia su producto Cx401 en Norteamérica a la multinacional Axcan

Madrid, 2 de octubre de 2007.—**Cellerix**, empresa biotecnológica líder en la producción y desarrollo de medicamentos innovadores basados en células madre de origen adulto, ha llegado a un acuerdo de licencia y desarrollo con **Axcan Pharma Inc.** ("Axcan") para su producto **Cx401** en el mercado Norteamericano (Estados Unidos, Canadá y México). **Axcan** es una multinacional farmacéutica especializada en gastroenterología que cotiza en NASDAQ Global Market y en la Borsa de Toronto. El acuerdo, que podría alcanzar los 40 millones de dólares -en concepto de pago inicial y pagos adicionales en función de hitos alcanzados- es el mayor acuerdo de licencia de un producto basado en células madre en su última fase de desarrollo clínico.

El **Cx401** es un medicamento innovador de terapia celular actualmente en desarrollo para el tratamiento de fistulas perianales que emplea células madre adultas derivadas del tejido adiposo del propio paciente. Los ensayos clínicos en Fase II han demostrado la eficacia y confirmado la seguridad del **Cx401** en el tratamiento de fistulas perianales en pacientes con y sin enfermedad de Crohn.

The New York Times
Monday, July 10, 2006

Archives

WORLD U.S. N.Y. / REGION BUSINESS TECHNOLOGY SCIENCE HEALTH SPORTS

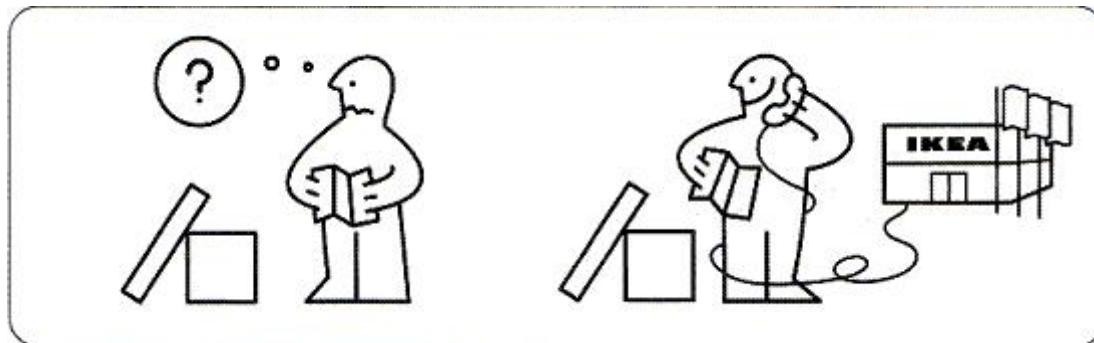
COMPANY NEWS; CTI MOLECULAR ACQUIRES MIRADA FOR \$22 MILLION

Published: August 20, 2003

CTI Molecular Imaging Inc., a maker of imaging equipment that helps doctors detect cancer and other diseases, said it had acquired Mirada Solutions Ltd. for \$22 million in cash and notes. Mirada develops software

PRINT
SAVE

Referencias



Lecturas Recomendadas

- Bode-Greuel and Greuel JOURNAL OF COMMERCIAL BIOTECHNOLOGY. VOL 11. NO 2. 155–170. JANUARY 2005
- Valuation in Life Sciences, A Practical Guide, Bogdan, Boris, Villiger, Ralph 2nd ed., 2008, XIV, ISBN: 978-3-540-78247-6
- Milken Institute, Jeffrey Stewart, Biotechnology Valuations for the 21st Century, April 2002. www.milkeninstitute.org
- Valuation Of Biotechnology Companies & Their Assets—Probability Effected Discounted Cash Flows ,LES Nouvelles, Dec 2004

Consultores

- Bioscience Valuations www.bioscience-valuation.com
- Ri:val and Avance <http://www.avance.ch/>

Cursos

- EuroBio / Bio Advanced Business Development Course
- Also Avance Courses <http://www.avance.ch/>



Aspectos Contractuales

Estructura de contratos

- La estructura de contratos es donde realmente se disputa el valor en términos tangibles.
- Permiten muchos puntos de ajuste y pueden ser de gran complejidad, pero incluso en la industria su complejidad tiene un tope por el valor del producto. Complicar un contrato demasiado cuesta tiempo y dinero!
- Definiciones
 - Producto, Campo, Territorio
 - Propiedad Intelectual
- Derechos compartidos
 - Co-Desarrollo
 - Co-Promoción
 - División de Territorios
 - División de Indicaciones
- Estructura Económica
 - Royalties
 - Upfront & Milestones
 - Profit Share
 - Otros tipos de remuneración
- Además de otras cláusulas (Terminación, Diligencia, Governance, Revenue Recognition...)

Producto, Campo de aplicación, Territorio

- Un compuesto pero:
- ¿Back – ups? – bloquear acceso / no asegura desarrollo
- ¿Todas las moléculas dentro de una familia de patentes?
- ¿Todas las moléculas contra un target? ¿e.g. Antagonistas pero Agonistas también?
- ¿Todas las indicaciones?
- ¿Todos los medios de administración?
- ¿Tratamiento, diagnóstico, pronóstico, prevención?
- ¿Todos los territorios geográficos?

- ¿Toda la IP necesaria y útil?
- ¿Limitaciones por acuerdos anteriores?
- Durante la colaboración:
 - Quienes son Inventores quienes son Propiedad
 - ¿Qué pasa con la Propiedad Conjunta?
 - Generalmente la propiedad se define en función del campo a explotar
- ¿IP de terceros?
 - ¿Quién paga?
 - Implicaciones económicas (impacto en royalties)

- Atractivo para compartir el retorno y el riesgo
 - Mejora el aspecto económico
 - Biotech puede ayudar al desarrollo y reducir asimetría de la información.
 - Aprendizaje
- Derechos vs. obligaciones
- Muchos formatos: Biotech hace / Pharma paga, Biotech contribuye / royalty sube.
- A Pharma no le suele gustar (intromisión en sus decisiones, la caja les sobra, a Biotech no)
- Co-promoción
 - Biotech puede querer ganar acceso al mercado y construir su fuerza de ventas para el futuro
 - Biotech puede explotar nichos
 - Territorios, especialidades
 - Indicaciones – puede ser difícil de articular
 - Territorios

Una vez se determina el valor a compartir hay que distribuirlo en cuanto a:

- Upfront
 - Precio de entrada / Gastos I+D / Success Fee
- Milestones
 - Compensa la información asimétrica
 - Definir bien los momentos y definiciones (aprobación – precio, ensayos – iniciación)
 - Que pasa con los milestones de los back-ups
- Royalties
 - Topline / Profits
 - Duración – Por país, por producto, hasta la última reivindicación válida.
 - Descuentos / Bundling
 - Terceros (enabling technologies)
- Profit Share
 - Interés en compartir el riesgo a cambio de mayor beneficio
- Otras remuneraciones
 - Capital / Deuda

Problemas en la licencia temprana de (bio)tecnología

Problemas

- En fases muy tempranas de desarrollo la licencia de biotecnología es especialmente problemática:
- La propiedad intelectual puede no estar protegida o sólo parcialmente
- Los resultados son muy preliminares como para indicar seguridad o eficacia
- Las valoraciones suelen carecer de sustento sin un TPP preciso y falta de buenos parámetros
- ¿Cual es el BATNA para el licenciador académico?
- Los incentivos y urgencias son distintos en cada campo
- CAVEAT EMPTOR: Los modelos que hemos revisado pueden no ser relevantes,
- Puede ser interesante explorar distintas maneras de extraer valor de una colaboración.
- El reparto puede también ser justo en términos de lo que puede aportar cada uno en T=0.

Incluso en licencias muy cerca del mercado:

- Los modelos varían por:
 - Datos fiables de prevalencia, incidencia
 - Definición de la población candidata,
 - Eficacia vs. otros
 - Acceso al tratamiento
 - Fidelidad al tratamiento
 - Adopción
 - Exclusividad de la tecnología
 - Precios (descuentos, reducciones)
 - Esfuerzo comercial
 - Nuevos ensayos

¿Soluciones?

- Claridad en la estrategia
- No exagerar la monetización de la IP
- Pensar en otras fuentes de valor (aprendizaje, maduración de tecnologías genéricas, follow-on)
- Comprender y ¿compartir el riesgo con la empresa?
- Equity vs. Licencias, explorar otras alternativas
- Ser razonables con el “producto” que se vende, al final es un activo intangible
- “Technology transfer is a contact sport” cuanto más estemos en contacto mejor.
- Que los instrumentos te dejen ver el bosque

Una recomendación a tener en cuenta

- **Bruce Lehman and Eric Garduño (International Intellectual Property Institute)**
- **Discussion Document: Technology Transfer and National Innovation**
- **International Conference on Technology Transfer, Intellectual Property Rights and Business Policy 25 – 26, March, 2004, Sao Paulo, Brazil**
- First, technology transfer is meant to harness already existing scientific research being conducted in public research organizations. As such, there must first be strong research universities and government laboratories to draw from and these organizations must already be well funded to conduct their research.
- Technology transfer efforts must be supported not only by the government, but by the leadership in public research organizations, by researchers and by the private sector. All these groups are key participants in the technology transfer system and the goals surrounding technology transfer must be aligned along the needs of these participants.
- Technology transfer is a long-term solution and thus, the benefits of effective technology transfer will not be realized for sometime. It takes a years to train and organization technology transfer office personnel in public research organizations and most new technologies take 4-10 years of further development before they can be integrated into a commercial application. As such, there will undoubtedly be a long lag time between the actual transference of a new technology and the integration of this technology into the economy.
- Policymakers and public research organizations should not expect to make money from the licensing of their inventions to the private sector. Licensing revenue generally amounts to only a small fraction of overall research expenditures by public research organizations and in fact, will not even total enough to cover the costs of a technology transfer office for several years (given the long period of time before a technology can actually be used in the economy), if at all.
- To facilitate technology transfer, rights to intellectual property must be clearly setout and no unnecessary barriers to license these rights should be imposed.
- Inappropriate or excessive time delays due to the process by which technologies are licensed or otherwise made available to the private sector can kill research partnerships, licensing deals and innovation.
- Technology transfer is more than just licensing technology – it is an exercise that improves the interconnectedness of the innovation system. Thus, the goal of a technology transfer policy should be to facilitate the quick private sector adoption of technologies developed by public research organizations.



Conclusiones

Conclusiones

- El mercado de tecnología es clave en el desarrollo de nuevos fármacos y en general productos.
- Existen herramientas de valoración sofisticadas pero su calidad depende de los parámetros
- Es más interesante comprender el modelo que el valor final
- La valoración es un medio para una negociación, pero no un fin, permite hablar el mismo idioma
- La clave está en la inteligente estructuración de los contratos
- Hay muchas maneras de repartir la tarta, (sobre todo cuando sólo tenemos los ingredientes y tenemos que inventarnos la receta)
- En las fases tempranas de desarrollo es necesario pensar de forma distinta y no dejarse llevar por la sofisticación aparente de los instrumentos
- El negocio todavía está en construcción

