

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : Sciences de Gestion

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Valérie SABATIER

Thèse dirigée par **Vincent MANGEMATIN**
préparée au sein du **Laboratoire d'Economie Appliquée de Grenoble**
dans l'**École Doctorale de Sciences de Gestion de Grenoble**

Discontinuités technologiques et business models: analyse des mécanismes de transformation de l'industrie du médicament

Thèse soutenue publiquement le **11 Juillet 2011**
devant le jury composé de :

Madame Valérie CHANAL

Professeur à l'IEP de Grenoble, Présidente

Monsieur Xavier LECOCQ

Professeur à l'Université de Lille, Rapporteur

Monsieur Philippe VERY

Professeur EDHEC Business School, Rapporteur

Monsieur Paul NIGHTINGALE

Directeur de recherche, SPRU University of Sussex, Membre

Monsieur Tristan ROUSSELLE

PDG de PX'Therapeutics, Membre

Monsieur Vincent MANGEMATIN

Directeur de recherche Grenoble Ecole de Management, Membre



Presented by

Valérie SABATIER

Scientific Advisor: **Vincent MANGEMATIN**

Prepared at **Grenoble Applied Economic Laboratory**

TECHNOLOGICAL DISCONTINUITIES AND BUSINESS MODELS: ANALYSIS OF THE TRANSFORMATION MECHANISMS IN THE DRUG INDUSTRY

Thesis publicly defended on the **11th of July 2011**,

Jury:

Pr. Valérie CHANAL

Professor of Management, IEP de Grenoble, President

Pr. Xavier LECOCQ

Professor of Strategy, IAE de Lille, Reviewer

Pr. Philippe VERY

Professor of Strategy, EDHEC Business School, Reviewer

Pr. Paul NIGHTINGALE

Professor of Strategy, SPRU, University of Sussex, Jury Member

Dr. Tristan ROUSSELLE

Chief Executive Officer of PX'Therapeutics, Jury Member

Pr. Vincent MANGEMATIN

Professor of Strategy, Grenoble Ecole de Management, Jury Member

L'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Celles-ci doivent être considérées comme propres à leur auteur.

REMERCIEMENTS

Je remercie mon directeur de thèse, Vincent Mangematin, pour m'avoir accompagnée durant ces quatre années. Merci Vincent de m'avoir soutenue, encouragée, épaulée, dirigée, et, il faut le reconnaître, façonnée en tant que chercheuse aujourd'hui.

Je remercie aussi Tristan Rousselle, Président Directeur Général de PX'Therapeutics pour son aide précieuse. Merci Tristan de m'avoir toujours incitée à faire plus et mieux, de m'avoir donné accès aux réseaux, d'avoir toujours été à mon écoute pour faciliter ma thèse, et de t'être autant investi dans mon accompagnement.

Je remercie les membres du jury de ma thèse pour avoir accepté d'analyser et de commenter mes travaux.

Mes remerciements vont aussi aux membres du Laboratoire d'Economie Appliquée de Grenoble, en particulier Janine Barba, Marianne Damois, Stéphane Lemarié, Michel Trommetter, Agnès Vertier, et Valérie Wallet.

Mes remerciements chaleureux vont aussi à mes collègues de PX'Therapeutics, en particulier Delphine Pau, Selma Mohamed, Claudie Lafisca, Delphine Colombet et Kevin Karotsch.

Mes remerciements vont également aux experts de l'industrie et aux entreprises qui m'ont ouvert leurs portes, et donné accès à leur réflexion stratégique.

Mes remerciements à Adrienne Kennard pour son travail de terrain exceptionnel auprès des entreprises de bioinformatique.

Mes remerciements sincères à Céline Jullien et Stéphane Malo, mes collègues et amis de Grenoble Ecole de Management, pour leur relecture de la thèse et leurs commentaires.

Je remercie aussi Jon Morgan, copy editor de mes articles en anglais, mon père Etienne Sabatier, correcteur attentif de mes écrits en français ; ainsi que les participants du séminaire de recherche MCOI qui ont suivi mes recherches depuis quatre ans.

Je remercie aussi ma famille, les Sabatier et les Vallejo, pour leur soutien et leurs encouragements.

Je remercie aussi mes amis pour leur présence tout au long de ces années, en particulier Amélie Boutinot, Lise Malnoury, Aurore Namigohar et Elsa Raoux.

Enfin, merci à Jean-Luc, mon mari, de croire autant en moi.

Valérie Sabatier Vallejo

RESUME DE LA THESE

En analysant les évolutions récentes de l'industrie du médicament, cette thèse apporte de nouveaux éléments, théoriques et empiriques, sur les mécanismes de transformation des industries de hautes technologies. Nous cherchons à comprendre pourquoi l'introduction de discontinuités technologiques ne conduit pas forcément au changement de l'industrie, et comment la logique dominante peut être remise en question.

Pour répondre à cette problématique, nous utilisons une approche qualitative. Nous interrogeons des experts de l'industrie du médicament, et analysons onze études de cas d'entreprises de biotechnologies et de bioinformatique.

Notre première contribution théorique est de proposer le concept de logique dominante pour compléter les travaux sur le cycle de vie des industries. Nous argumentons que les discontinuités technologiques sont une condition nécessaire, mais pas suffisante, du changement de phase d'une industrie. Le concept de logique dominante permet de prendre en compte les schémas généraux de création et de capture de valeur qui contraignent la stratégie des firmes évoluant dans l'industrie.

Notre seconde contribution théorique est d'identifier quatre mécanismes de remise en cause de la logique dominante d'une industrie : nouvelles propositions de valeur, alliances avec de grandes entreprises d'autres industries, orchestration de réseaux, et portefeuilles de business models.

Notre troisième contribution est managériale. Nous proposons un outil de la conception de la stratégie d'entreprise afin d'articuler promesses et risques, moyen et long terme.

Enfin, notre quatrième contribution s'adresse aux managers et dirigeants de l'industrie du médicament. Nous leur suggérons quatre pistes de réflexion pour concevoir la stratégie de leur entreprise.

Mots-clés

Cycle de vie des industries, business model, discontinuité technologique, innovation technologique, industrie du médicament, biotechnologies.

ABSTRACT OF THE THESIS

In analyzing recent developments in the drug industry, this thesis brings new elements, both theoretical and empirical, on mechanisms for the transformation of high-technology industries. We seek to understand why the introduction of technological discontinuities does not necessarily lead to change in the industry and on how the dominant logic can be questioned.

To address this problem, we used a qualitative approach. We interviewed drug industry experts, and analyzed eleven case studies of biotechnology and bioinformatics companies.

Our first theoretical contribution is to propose the concept of dominant logic to complete research on industry life cycle, where we argue that technological discontinuities are a necessary, but not sufficient, condition to change the industry. The concept of dominant logic allows taking into account the general schemes of value creation and value capture that constrain the strategies of the firms that are in the industry.

Our second theoretical contribution is to identify four mechanisms of challenge to the industry's dominant logic: new value propositions, alliances with large diversifying entrants, orchestration of networks, and portfolios of business models.

Our third contribution is managerial. We offer a tool for the design of corporate strategy. This tool allows articulating promises and risks, medium and long term.

Finally, our fourth contribution addresses managers and leaders of the drug industry. We suggest four ways of thinking about the design of their corporate strategies.

Keywords

Industry life cycle, business model, technological discontinuity, technological innovation, drug industry, biotechnology.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ DE LA THÈSE	6
ABSTRACT OF THE THESIS	7
CHAPITRE INTRODUCTIF: LES GRANDES DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES DE L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT ET L'ECLAIRAGE APORTE PAR LES THEORIES SUR LE CYCLE DE VIE DES INDUSTRIES	12
INTRODUCTION	13
1. L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT : UNE INDUSTRIE JALONNEE DE DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES IMPORTANTES	21
1.1 <i>L'industrie du médicament ante-biotechnologies : l'âge d'or de la chimie</i>	21
1.1.1 Science et technologies	21
1.1.2 Entreprises de pharmacie.....	23
1.2 <i>L'émergence des biotechnologies : de grands progrès scientifiques et de nombreuses start-ups</i>	24
1.2.1 Science et technologies	24
1.2.2 Entreprises de biotechnologies	25
1.3 <i>L'émergence de la bioinformatique : la rencontre de l'informatique et de la biologie</i> ..	26
1.3.1 Science et technologies	26
1.3.2 Entreprises de bioinformatique.....	27
1.4 <i>L'industrie du médicament aujourd'hui : de nombreux acteurs et de multiples étapes menant de la recherche à la commercialisation</i>	28
1.4.1 Processus type du développement du médicament	28
1.4.2 L'apprentissage des firmes pharmaceutiques : financement, alliances, fusions et acquisitions.	33
1.4.3 L'insertion des entreprises de biotechnologies et de bioinformatique : alliances et spécialisation	35
1.4.4 La situation paradoxale des entreprises de biotechnologies et de bioinformatique	36
2. THÉORIES DU CYCLE DE VIE DES INDUSTRIES : DES PATTERNS D'ÉVOLUTION BIEN CARACTÉRISÉS	39
2.1 <i>Trois approches théoriques complémentaires</i>	39
2.2 <i>Les trois grandes phases d'évolution d'une industrie</i>	41
2.2.1 Phase d'émergence et de croissance	44
2.2.2 Phase de shakeout	46
2.2.3 Phase de maturité	49
2.3 <i>Les discontinuités technologiques : éléments perturbateurs du cycle de vie d'une industrie</i>	50
2.3.1 Emergence des discontinuités technologiques	50
2.3.2 Discontinuités technologiques <i>competence-enhancing</i> et <i>competence-destroying</i>	51
2.3.3 Les entreprises établies face aux discontinuités technologiques	54
CONCLUSION DU CHAPITRE INTRODUCTIF : COMMENT EXPLIQUER L'ÉVOLUTION DE L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT FACE AUX DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES ? LES LIMITES DE LA THEORIE	56
 CHAPITRE DEUX : METHODOLOGIE ET DESIGN DE LA RECHERCHE	63
1. INTÉRÊT DE LA RECHERCHE	64
2. QUESTION DE RECHERCHE ET DESIGN DE RECHERCHE	65
2.1 <i>Question de recherche</i>	65
2.2 <i>Choix de la stratégie de recherche</i>	66
2.3 <i>Sélection des études de cas</i>	70
2.4 <i>Spécificités du cas PX'Therapeutics</i>	72
3. COLLECTE DES DONNÉES	73

3.1 Etude auprès des experts et extraits d'archives.....	73
3.2 Collecte des données dans les études de cas.....	76
4. ANALYSE DES DONNÉES	78
4.1 Etude auprès des experts et extraits d'archives.....	78
4.2 Analyse des études de cas.....	81
5. REPRESENTATION DES DONNEES ET LEUR UTILISATION DANS LES TROIS ARTICLES DE LA THESE	85
6. RIGUEUR DE LA RECHERCHE.....	87
7. RESUME ET REPRESENTATION GENERALE DU PROCESSUS DE LA RECHERCHE.....	89
 CHAPTER THREE: CHALLENGING A DOMINANT INDUSTRY LOGIC: TECHNOLOGICAL DISCONTINUITIES AND DISRUPTIVE BUSINESS MODELS IN THE DRUG INDUSTRY	 93
COHERENCE DE L'ARTICLE DANS LA THESE	94
RESUME	95
ABSTRACT.....	96
INTRODUCTION	97
1. THEORETICAL FOUNDATIONS	99
1.1 The dominant logic of an industry.....	99
1.2 Business models.....	100
1.3 Technological and business discontinuities.....	102
2. THE DRUG INDUSTRY: DOMINANT LOGIC AND BUSINESS MODELS.....	103
2.1 Describing the dominant logic of the drug industry: expert study.....	104
2.2 Emerging business models as a seed of industry logics evolution	109
3. RESULTS: TRIGGERS FOR INDUSTRY DISRUPTION	114
3.1 New healthcare philosophies.....	114
3.2 New patterns of collaboration	117
3.3 Orchestration or Integration	119
4. DISCUSSION AND CONCLUSION	122
4.1 Discontinuities, appropriation and dominant logic.....	123
4.2 New business models as challenges to the dominant logic	125
Conclusion.....	127
 CHAPTER FOUR: ORCHESTRATING NETWORKS IN THE BIOPHARMACEUTICAL INDUSTRY: SMALL HUB FIRMS CAN DO IT.....	 131
COHERENCE DE L'ARTICLE DANS LA THESE	132
RESUME	133
ABSTRACT.....	134
INTRODUCTION	135
1. ORCHESTRATING NETWORKS.....	137
2. COORDINATING FRAGMENTATION IN MATURING INDUSTRIES	139
3. METHODOLOGY AND DATA COLLECTION	142
4. CASE STUDIES	143
4.1. Therapeutics	144
4.2 Vax.....	146
4.3 Optix.....	147
4.4 Zel Pharma	150
5. RESULTS.....	152
5.1 Small hub firms.....	152
5.2. Emergence of Dedicated Coordinating Firms	153
5.3. Downsizing the cost of innovation	154
6. DISCUSSION AND CONCLUSION	155

CHAPTER FIVE: FROM RECIPE TO DINNER: BUSINESS MODEL PORTFOLIOS IN THE EUROPEAN BIOPHARMACEUTICAL INDUSTRY 161

COHERENCE DE L'ARTICLE DANS LA THESE	162
RESUME	163
ABSTRACT:.....	164
INTRODUCTION	165
1. BENEFITING FROM THE THREE MAIN ACTIVITIES IN THE BIOTECH INDUSTRY	167
2. BUSINESS MODELS, FROM RECIPES TO DINNER	169
3. DATA COLLECTION AND ANALYSES	174
3.1 Business model categorization	174
3.2 Business models at the firm level	177
3.3 Presentation of the four cases.....	178
4. ADAPTING BUSINESS MODELS TO THE MAIN ACTIVITIES IN THE BIOPHARMA CEUTICAL INDUSTRY	180
4.1 Drug discovery activities	181
4.2 Process optimization activities	184
5. BALANCING A BUSINESS MODEL PORTFOLIO	186
6. DISCUSSION	190
CONCLUSION	194

CHAPITRE SIX: CONCLUSION GENERALE DE LA THESE..... 198

1. CONTRIBUTIONS THEORIQUES	199
1.1 Cycle de vie d'une industrie et logique dominante : pourquoi les discontinuités technologiques ne conduisent pas nécessairement à un changement de phase de l'industrie	199
1.2 Les mécanismes de remise en question de la logique dominante d'une industrie: nouvelles propositions de valeur, orchestration des réseaux, alliances avec de grands acteurs d'autres industries, et portefeuilles de business models.....	204
2. CONTRIBUTIONS MANAGERIALES	209
2.1 le management d'un portefeuille de business models comme outil de la stratégie	209
2.2 L'entrepreneur à l'assaut de l'industrie pharmaceutique, ou comment utiliser cette thèse pour concevoir la stratégie de son entreprise.....	211
4. LIMITES ET FUTURES RECHERCHES	217

ABREVIATIONS	222
GLOSSAIRE.....	223
ANNEXE 1: CURRICULUM VITAE	225
ANNEXE 2: LISTE DES EXPERTS ET EXTRAITS DE VERBATIM	230
ANNEXE 3: EXEMPLE D'INFORMATIONS RECUEILLIES DANS LA PRESSE SPECIALISEE.....	232
ANNEXE 4 : CAS PEDAGOGIQUE, PX'THERAPEUTICS	233
ANNEXE 5: EXEMPLE DE TRAITEMENT DES DONNEES AVEC LES ENTREPRISES DE BIOINFORMATIQUE	248
ANNEXE 6: CARACTERISTIQUES GENERALES DES SEPT ENTREPRISES DE BIOINFORMATIQUE	252
BIBLIOGRAPHIE	253

CHAPITRE INTRODUCTIF: LES GRANDES
DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES DE
L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT ET L'ECLAIRAGE
APPORTE PAR LES THEORIES SUR LE CYCLE DE
VIE DES INDUSTRIES

INTRODUCTION

La leçon inaugurale du Collège de France, donnée en 2007 par le Professeur Jean-Paul Clozel, et intitulée « la biotechnologie : de la science au médicament » (Clozel, 2007), donne une vision globale des grands enjeux de l'industrie du médicament aujourd'hui.

Le vieillissement de la population constitue un défi scientifique, médical et social. Avec l'augmentation de l'espérance de vie - en France elle est de 84,8 ans pour les femmes et de 78,1 an pour les hommes à la naissance¹ -, de nouveaux besoins apparaissent tant dans la prévention et le traitement, que dans l'accompagnement. Des mesures, comme le plan Alzheimer en 2008, ont été prises afin de concentrer et financer des efforts de recherche, pour favoriser un diagnostic plus précoce, et mieux prendre en charge les malades et leurs aidants.

Les nouvelles maladies infectieuses, épidémies, et potentielles pandémies, telles que celle contenue de SARS en 2002 et 2003, et celle plus récente de la grippe A/H5N1, soulèvent des questions importantes : le devoir de protection et de prévention des Etats, l'accès aux médicaments et aux vaccins, le contrôle du développement et de la production de ceux-ci, ainsi que le financement de ces dépenses.

Autre défi, la disparité d'accès aux soins selon les régions du monde exacerbe non seulement les différences entre pays développés et pays en voie de développement, mais aussi les inégalités au sein d'un même pays. Aux Etats-

¹ Chiffres INSEE, janvier 2010.

Unis, pour les personnes ayant un revenu inférieur à la moyenne nationale, 52% des besoins de soins médicaux sont insatisfaits pour des raisons de coûts, tandis que pour les personnes ayant un revenu supérieur à la moyenne, seulement 25% de ces besoins sont insatisfaits². Parmi les pays de l'OCDE, en 2009, les Etats-Unis et la France sont les deux pays qui enregistrent les dépenses de santé les plus élevées par rapport au produit intérieur brut: 16% pour les Etats-Unis et 11% pour la France ; tandis que ce taux pour le Mexique est de 5,9%, et pour la Turquie 5,7%².

L'industrie du médicament est aussi inégalement répartie entre les différents continents. Sur le chiffre d'affaire mondial des entreprises de l'industrie, 50,5% est généré aux Etats-Unis, 25,7% en Europe, 18,2% en Asie-Pacifique, et 5,7% dans le reste du monde³. Les Etats-Unis ont historiquement été le pays ayant le plus grand nombre d'entreprises de l'industrie, mais depuis la montée en puissance des médicaments génériques et des bio-similaires, de nouveaux producteurs, implantés principalement en Chine et en Inde, construisent de nouvelles capacités industrielles dans les pays en voie de développement.

Les risques liés à cette industrie constituent aussi un enjeu important: bioterrorisme, clonage humain, et eugénisme, sont des sujets de préoccupation adressés par les lois de bioéthique. Au niveau Européen, la convention des droits de l'Homme et de la biomédecine, dite convention d'Oviedo, a été signée en 1997. Elle porte sur la protection des droits de l'Homme et la dignité de l'être

² Source OCDE, Panorama de la santé 2009, http://www.oecd.org/document/14/0,3746,fr_2649_34631_16558990_1_1_1_1,00.html

³ Source Rapport Datamonitor, Global Pharmaceuticals, Biotechnology and Life Sciences, code référence: 0199-2357, publié en mars 2010.

humain au regard des applications de la biologie et de la médecine⁴. L'actuelle révision des lois de bioéthique en France, en vue d'adapter la législation à l'évolution de la science, du droit et de la société, fait appel à un large panel d'intervenants : médecins, juristes, hommes politiques, journalistes, religieux, et simples citoyens. Les grands enjeux de l'industrie concernent autant les sphères politiques, économiques et sociales, que scientifiques. L'industrie doit aussi faire face à d'autres risques liés aux effets secondaires des médicaments. L'actuel scandale des laboratoires Servier, concernant le Mediator, médicament initialement classifié et prescrit en tant qu'hypolipidémiant, met en évidence certaines dérives créées par la tension entre efficacité des médicaments, effets secondaires, rentabilité des entreprises, et neutralité des organismes d'évaluation et de contrôle⁵.

Selon Jean-Paul Clozel, le succès dans l'industrie du médicament nécessite la réunion de trois éléments : l'innovation, principal moteur de l'industrie ; les conditions sociales, politiques et culturelles, afin que l'innovation soit développée et diffusée aux patients ; la commercialisation et l'obtention de revenus, permettant aux entreprises de réinvestir dans la recherche et d'être pérennes (p.21, Clozel, 2007). Ce dernier élément, auquel nous nous intéressons plus particulièrement, concerne les entreprises de l'industrie et leur stratégie. Dans un environnement complexe, et en évolution constante, les entreprises doivent promouvoir des innovations technologiques pour assurer leur pérennité à moyen et long terme. Or, lorsque nous nous intéresserons aux

⁴ Council of Europe, La Convention d'Oviedo,
http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01_Oviedo%20Convention/default_fr.asp

⁵ Voir par exemple à ce sujet le dossier de *Challenges*, 10 février 2011, Jacques Servier : Grandeur et décadence du deuxième laboratoire français.

discontinuités technologiques de l'industrie, nous verrons que les biotechnologies, puis la bioinformatique, ont amené de grandes avancées scientifiques et technologiques, mais elles n'ont pas transformé la structure de l'industrie. Les entreprises de biotechnologies et de bioinformatique se sont insérées en respectant la logique dominante établie par les entreprises préexistantes. Les jeunes petites et moyennes entreprises⁶ de l'industrie font aujourd'hui peu de profits, malgré toutes les nouvelles technologies et les nouveaux produits apportés (Durand, Bruyaka *et al.*, 2008). La logique dominante de l'industrie, ou la manière dont les entreprises créent et capturent de la valeur, n'a pas changé.

Ce premier chapitre, introductif, contextualisera d'abord l'objet de la recherche. Nous retracerons l'évolution de l'industrie du médicament, de la période *ante*-biotechnologies à aujourd'hui. Nous mobiliserons ensuite les travaux en sciences de gestion sur le cycle de vie des industries, pour tenter d'expliquer les transformations de cette industrie. Cela nous permettra de présenter l'état de l'art des travaux que nous mobilisons ensuite dans les articles. Nous atteindrons alors une limite théorique : les *patterns* décrits dans la théorie ne peuvent pas expliquer le cas de l'industrie du médicament. Cela nous amènera à notre problématique : Pourquoi l'introduction de discontinuités technologiques ne conduit-elle pas forcément au changement de phase de l'industrie ? Comment la logique dominante d'une industrie peut-elle être remise en question ?

⁶ Dans toute la thèse, « petites et moyennes entreprises », PME, désignent les entreprises de moins de 250 salariés, et « grandes entreprises » celles de plus de 250 salariés, comme cela a été adopté par l'Union Européenne dans la recommandation 2003/361/CE.

Pour répondre à cette problématique, nous utilisons une méthodologie de recherche en deux étapes, décrites dans le chapitre deux de la thèse. Par une étude auprès d'experts de l'industrie, et avec des extraits d'archives de presse spécialisée, nous caractériserons d'abord la logique dominante de l'industrie du médicament. Nous utiliserons ensuite onze études de cas d'entreprises de biotechnologies et de bioinformatique. Ces études de cas nous permettront de proposer quatre mécanismes de remise en question de la logique dominante. A chaque étape de notre recherche, nous validerons la rigueur scientifique de nos travaux auprès de nos pairs en sciences de gestion, et la pertinence de nos résultats auprès de la communauté des praticiens de l'industrie du médicament. Ce chapitre deux, consacré à la méthodologie et au design de la recherche, détaille comment, pour la thèse et dans sa totalité, nous avons collecté, analysé et représenté les données.

Ayant choisi de présenter une thèse sur travaux, les chapitres trois, quatre et cinq, sont constitués de trois articles. Le chapitre trois est en cours de publication. Il a été présenté en conférence en août 2010⁷. Puis sa version retravaillée, telle qu'elle est ici dans la thèse, a été soumise à la revue internationale à comité de lecture *Technological Forecasting and Social Change* en novembre 2010⁸. Le chapitre quatre a été présenté en conférence en 2008⁹. Puis sa version finale, telle qu'elle est dans la thèse, a été publiée dans la revue internationale à comité de lecture *Production Planning and Control* en mars

⁷ Conférence *Commercialization of Micro-Nano Systems*, Albuquerque, Nouveau Mexique, Etats-Unis ; session *Business Intelligence*.

⁸ Nous avons reçu en avril 2011 les commentaires des éditeurs et des rapporteurs. Ils nous suggèrent une révision avec des modifications mineures et une re-soumission du papier à la revue.

⁹ Conference on Virtual Enterprises, septembre 2008, Poznan, Pologne.

2010. Le chapitre cinq a été présenté en séminaire de recherche en décembre 2008¹⁰, puis la version finale, telle qu'elle est dans la thèse, a été publiée en mai 2010 dans la revue internationale à comité de lecture *Long Range Planning*¹¹. Nous sommes, pour chacun de ces trois articles, le premier auteur, et également l'auteur à l'avoir présenté dans les conférences. Chaque article sera introduit en rappelant comment il s'inscrit dans la globalité de la thèse. Nous présenterons aussi dans le chapitre conclusif de la thèse les deux contributions théoriques, et les deux contributions managériales que nous apportons à travers ces trois articles.

En effet, notre première contribution théorique est présentée principalement dans le chapitre trois. Ce chapitre trois élabore le cadre théorique de nos travaux, et à partir de ce cadre, nous proposons le concept de logique dominante. Nous argumentons que les discontinuités technologiques sont une condition nécessaire, mais pas suffisante, du changement de phase d'une industrie de hautes technologies. Le concept de logique dominante permet de prendre en compte les schémas généraux de création et de capture de valeur de l'industrie qui contraignent l'évolution de celle-ci. Nous proposons donc de compléter les travaux sur le cycle de vie des industries.

Notre seconde contribution théorique est d'identifier quatre mécanismes de remise en cause de la logique dominante d'une industrie. Deux

¹⁰ Biannual Cass Business School Workshop, Décembre 2008, Londres.

¹¹ Technological Forecasting and Social Change est une revue classée de rang 2 par le CNRS, Production Planning and Control est également de rang 2, et Long Range Planning est de rang 3 (Classement CNRS de juin 2010).

mécanismes sont émergents : l'apparition de nouvelles discontinuités technologiques transformant le type de propositions de valeur, et la création d'alliances avec de grandes entreprises diversifiées provenant d'autres industries. Ces deux mécanismes sont présentés dans le chapitre trois. Le troisième mécanisme est bien caractérisé dans l'industrie du médicament. Il s'agit de la prise de position plus centrale dans les réseaux d'innovation par de jeunes PME. Ce mécanisme est décrit et analysé dans le chapitre quatre. Le quatrième mécanisme est lui aussi bien caractérisé : la création de portefeuilles de business models permet à des PME de proposer des business models alternatifs à ceux se conformant à la logique dominante. Ce mécanisme est présenté et discuté dans le chapitre cinq. Les trois articles de la thèse présentent donc les quatre mécanismes de transformation de l'industrie : deux dans le chapitre trois, un dans le chapitre quatre, et un dans le chapitre cinq.

Notre contribution suivante est managériale. Nous proposons un outil de la conception de la stratégie. Cet outil est particulièrement destiné aux PME évoluant dans les hautes technologies, car il permet d'articuler promesses et risques, à moyen et long terme. Cette contribution est présentée dans le chapitre cinq. Nous l'avons aussi détaillée et présentée sous une forme plus pédagogique dans une étude de cas¹², et publiée dans un chapitre de l'ouvrage collectif *Rethinking Business Models*¹³ dirigé par Valérie Chanal.

¹² Etude de cas utilisée dans le cours de tronc commun de Stratégie Appliquée (2009-2010 et 2010-2011), cours de dernière année du parcours ESC de Grenoble Ecole de Management.

¹³ Disponible en version anglaise gratuitement sur internet <http://www.rethinkingbusinessmodel.net>, en version française éditée aux Presses Universitaires de Grenoble; et en annexe 4 de la thèse.

Enfin, notre dernière contribution s'adresse aux managers, dirigeants et stratèges de l'industrie du médicament. Nous leur proposons une relecture de la thèse pour concevoir la stratégie de leur entreprise dans cette industrie particulière. Cette relecture, qui propose quatre pistes de réflexion, est présentée dans le chapitre conclusif. Nous terminerons alors la thèse en discutant des limites de notre recherche, et des nouvelles questions soulevées par nos travaux.

1. L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT : UNE INDUSTRIE JALONNEE DE DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES IMPORTANTES

Une industrie est définie par l'ensemble des entreprises concurrentes qui offrent des produits étroitement substituables et opérant sur un même marché (Garrette, Dussauge, 2009). L'industrie du médicament est donc l'ensemble des entreprises concurrentes offrant des solutions thérapeutiques. Elle regroupe les entreprises pharmaceutiques, de biotechnologies et des sciences de la vie (Datamonitor, 2010b). Dans la nomenclature française, les codes d'activités principales des entreprises (codes APE) correspondants sont: 7211Z recherche et développement en biotechnologies, 7219Z recherche et développement en autres sciences physiques et naturelles, 2110Z fabrication de produits pharmaceutiques de base, 2120Z fabrication de préparations pharmaceutiques.

1.1 L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT ANTE-BIOTECHNOLOGIES : L'AGE D'OR DE LA CHIMIE

1.1.1 Science et technologies

La science concerne la compréhension de phénomènes tandis que la technologie est focalisée sur la réalisation de tâches dans un contexte donné (Constant, 1989). La technologie est développée pour résoudre des problèmes dans des contextes particuliers (Alexander, 1964). Le progrès technologique

nécessite l'intervention de praticiens issus de disciplines différentes travaillant ensemble pour résoudre les problèmes qui sont façonnés par les contraintes contextuelles (Tushman, Rosenkopf, 1992).

Le paradigme scientifique¹⁴ dans lequel sont inventés les premiers médicaments est basé sur la chimie. Hopkins *et al.* parlent de l'heuristique de la synthèse chimique (Hopkins, Martin *et al.*, 2007). L'industrie pharmaceutique moderne apparaît à la fin du XIX^{ème} siècle, lorsque les premières entreprises de pharmacie commencent à développer des médicaments issus de synthèses chimiques. Par exemple, l'entreprise Eli Lilly a été créée en 1876 par le colonel Eli Lilly, pharmacien et vétéran de la guerre de sécession. Aujourd'hui un des géants de la pharmacie, le groupe Lilly est connu pour la première production d'insuline d'origine chimique dans les années 1920, l'industrialisation de la pénicilline dans les années 1940 et, entre autres médicaments, l'antidépresseur *Prozac* dans les années 1980¹⁵. Les médicaments basés sur une approche chimique sont communément appelés les *petites molécules*, par opposition aux médicaments basés sur des approches de biotechnologies, appelés *grosses molécules*¹⁶.

¹⁴ Les paradigmes scientifiques sont des découvertes scientifiques universellement reconnues qui, pour un temps, fournissent à une communauté de chercheurs des problèmes et des solutions (p.11, Kuhn TS. 1962. *La structure des révolutions scientifiques*. Edition française Flammarion, 2008. Edition américaine: *The Structure of Scientific Revolutions*, University of Chicago Press, 1962). Un paradigme technologique est défini comme une vue globale d'un ensemble de procédures, une définition des problèmes pertinents et des connaissances spécifiques reliées à ces solutions (Dosi G. 1982. Technological paradigms and technological trajectories: a suggested interpretation of the determinants and directions of technical change. *Research Policy* **11**: 147-162). Il y a dans un paradigme scientifique et dans un paradigme technologique des similarités: des hypothèses communément admises dans les programmes de recherche sont des indicateurs de la codification d'un paradigme scientifique (Kuhn, *ibid.*) et de la même façon des composants essentiels sont constamment présents dans des familles de produits. Il existe une base commune de savoir qui n'est pas remise en question.

¹⁵ Source Histoire de l'entreprise, <http://www.lilly.fr/lilly/histoire.cfm>, juillet 2009.

¹⁶ Par exemple, la masse molaire du Trastuzumab (*grosse molécule*, anticorps monoclonal recombinant utilisé comme médicament anticancéreux dans certaines formes du cancer du sein) est plus de 800 fois supérieure à celle de la masse molaire de l'acide acétylsalicylique (*petite molécule*, aspirine).

1.1.2 Entreprises de pharmacie

L'heuristique de la synthèse chimique permet à l'industrie du médicament de se bâtir sur un rythme d'innovation rapide grâce aux techniques de recherche aléatoire de composés chimiques (Nightingale, 2000). Durant les années 1930, 1940 et 1950, ce sont les entreprises verticalement intégrées qui permettent à l'industrie de vivre un véritable « âge d'or » (Galambos, Sturchio, 1998) : elles s'organisent de façon à réaliser et maîtriser toutes les étapes allant de la découverte, au développement, puis à la commercialisation des médicaments.

A la fin des années 1970, la compréhension des paramètres biochimiques et pharmaceutiques des pathologies s'améliore. Les entreprises réorientent leurs portefeuilles de candidats-médicaments, jusqu'alors essentiellement basés sur les antibiotiques et les maladies infectieuses, vers les maladies chroniques. Au début des années 1980, beaucoup d'entreprises de pharmacie ont des médicaments *blockbusters*¹⁷ dans leur pipeline de produits. Glaxo commercialise le premier en 1982 : il s'agit du Zantac, qui lutte contre l'acidité produite dans l'estomac, réduit la douleur et contribue à la guérison de l'ulcère. Pour les petites molécules introduites entre 1980 et 1984 aux Etats-Unis, les firmes pharmaceutiques de l'époque ont un taux de rentabilité interne moyen de 11,1% (Grabowski, Vernon, 1994).

¹⁷ Blockbuster: médicament dont les ventes dépassent 1 milliard de dollars US.

1.2 L'ÉMERGENCE DES BIOTECHNOLOGIES : DE GRANDS PROGRES SCIENTIFIQUES ET DE NOMBREUSES START-UPS

1.2.1 Science et technologies

Les progrès en sciences de la vie vont conduire à l'émergence des biotechnologies¹⁸. La découverte de la structure en double hélice de l'ADN en 1953 est fondamentale pour la biologie moléculaire. Mais c'est seulement à partir des années 1970 que les biotechnologies, au sens moderne du terme, commencent à émerger. En 1973, Herbert Boyer et Stanley Cohen découvrent comment recombiner de l'ADN : il devient possible de transférer une séquence génétique prise dans un organisme vivant vers un autre organisme vivant. En 1975, Kohler et Milstein rendent possible la production d'anticorps monoclonaux. Ces découvertes ouvrent la voie aux médicaments et vaccins relevant des biotechnologies, soit au niveau de leur structure, soit au niveau de leur procédé de fabrication (Bertrand, Saliou, 2006).

L'OCDE définit les biotechnologies par : «l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services.»¹⁹. Il s'agit donc d'un ensemble de technologies en lien avec un large éventail de disciplines et d'industries, plutôt qu'une discipline ou une industrie en elle-même (Pisano, 2006). Les biotechnologies peuvent avoir plusieurs applications, parfois

¹⁸ Certains procédés anciens faisaient déjà appel aux biotechnologies (transformation du jus de raisin en vin par fermentation, transformation du lait en fromage et en yaourt, par exemple). Nous faisons ici référence à la biotechnologie moderne.

¹⁹ Définition mise à jour en 2005,

http://www.oecd.org/document/41/0,3343,en_2649_34537_35534441_1_1_1_37437,00.html

désignées par une couleur : le rouge pour le domaine de la santé, le vert pour l'agro-alimentaire, les biomatériaux et l'énergie, le blanc pour les applications industrielles, le jaune pour la protection de l'environnement et le traitement des pollutions, et le bleu pour les applications en lien avec la biodiversité marine (Da Silva, 2004). La principale application est la santé qui représente 66,2% du chiffre d'affaire mondial généré par les biotechnologies (Datamonitor, 2010a).

1.2.2 Entreprises de biotechnologies

Les premières entreprises de biotechnologies ont vu le jour aux Etats-Unis (Ebers et al., 2007). Elles sont en général désignées dans la littérature par le sigle DBF pour *Dedicated Biotechnology Firms*. Genentech, la première DBF, fut fondée en 1976. Quinze ans plus tard, les Etats-Unis recensent plus de 700 entreprises de biotechnologies (Zucker, Darby *et al.*, 1998). Les start-ups sont nombreuses, ces entreprises créées *ex nihilo* pour assurer la valorisation industrielle et commerciale des découvertes scientifiques (Gambardella, 1995a ; Oliver, 1999; Orsenigo, 1989). Dans l'industrie du médicament, elles deviennent des intermédiaires entre les laboratoires de recherche académique et les entreprises de pharmacie (Catherine, Corolleur *et al.*, 2004; Stuart, Ozdemir *et al.*, 2007; Zucker, Darby *et al.*, 2002). En se positionnant ainsi, elles prennent une place importante entre les laboratoires publics et les grandes firmes, dans les premières phases de développement des médicaments.

1.3 L'EMERGENCE DE LA BIOINFORMATIQUE : LA RENCONTRE DE L'INFORMATIQUE ET DE LA BIOLOGIE

1.3.1 Science et technologies

L'OCDE définit la bioinformatique comme la « construction de bases de données sur les génomes, les séquences de protéines ; modélisation de procédés biologiques complexes, y compris les systèmes biologiques »²⁰. La bioinformatique peut aussi être définie comme l'application des outils mathématiques, statistiques et informatiques dans l'analyse de données biologiques (Abbas, Holmes, 2004). L'émergence de la bioinformatique est liée aux progrès scientifiques des biotechnologies et de l'informatique. Le développement de la biologie moléculaire, de la biochimie, de la biologie structurale et de la génomique a créé une quantité énorme d'informations. C'est l'informatique appliquée au vivant qui a rendu ces informations utilisables (Danchin, 2000).

Mais c'est le projet *Human Genome* qui permettra le véritable essor de la bioinformatique. Le séquençage du génome humain fut initialement promu par plusieurs chercheurs au milieu des années 1980²¹ mais prit réellement son essor en 1989 : un accord de collaboration internationale fut trouvé, qui permit à des équipes de recherche du monde entier de travailler harmonieusement au séquençage du génome humain. L'objectif était de séquencer la totalité du

²⁰ Définition statistique de la biotechnologie (mise à jour en 2005), OECD, http://www.oecd.org/document/41/0,3343,en_2649_34537_35534441_1_1_1_1,00.html

²¹ Pour une histoire détaillée de l'émergence de ce projet et des polémiques qu'il a suscitées, lire Danchin A. 2000. A brief history of genome research and bioinformatics in France. *Bioinformatics* **16**(1): 65-75; Dardel F, Leblond R. 2008. *Main basse sur le génome*. Anne Carrière: Paris.

génomique humaine dans l'optique de faciliter la découverte de nouveaux médicaments, plus rapidement et à moindre coût.

La séquence brute de l'ADN humain sera publiée dans *Nature* en janvier 2001, dans un article co-signé par tous les chercheurs impliqués dans le consortium international (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001). Cette course à la découverte aura nécessité et conduit à de grands progrès dans l'instrumentation et les techniques de séquençage.

1.3.2 Entreprises de bioinformatique

Les entreprises de bioinformatique ont donc émergé avec le projet *Human Genome*. Ces entreprises produisent des logiciels, des bases de données et des services, qui permettent d'accéder rapidement à des informations fonctionnelles clés, et de les utiliser pour comprendre comment les gènes et les protéines interagissent dans des réseaux interconnectés. Ce savoir est ensuite appliqué dans les étapes de découverte des médicaments. Les entreprises de bioinformatique jouent ainsi un rôle très important dans les processus de découverte de candidats-médicaments (Kennard, 2009), et ceci à deux niveaux : la création d'outils et de techniques permettant la transformation de séquences génétiques en processus biologique compréhensibles ; et l'amélioration de la conception de médicament grâce à une meilleure prédiction du comportement du principe actif (Stewart, 2004). Comme les entreprises de biotechnologies, les entreprises de bioinformatique vont se positionner sur les premières phases de la chaîne de valeur du médicament.

1.4 L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT AUJOURD'HUI : DE NOMBREUX ACTEURS ET DE MULTIPLES ETAPES MENANT DE LA RECHERCHE A LA COMMERCIALISATION

1.4.1 Processus type du développement du médicament

La chaîne de valeur du médicament, i.e. l'ensemble des activités allant des matériaux bruts au produit délivré au consommateur final (Govindarajan, Gupta, 2001) est composée de cinq grandes étapes (figure 1).



Figure 1: Chaîne de valeur du médicament

L'étape de recherche fondamentale initie le développement d'un médicament. Trois grands types d'approches sont en générale utilisées :

- Remplacer un produit manquant dans l'organisme par un produit à synthétiser, comme l'insuline dans le cas du diabète,
- Inhiber un mécanisme dangereux pour l'organisme par l'utilisation d'enzymes, hormones, ou médiateurs nouveaux,
- Stimuler un mécanisme naturel existant, insuffisamment actif dans une même pathologie donnée, également par l'utilisation d'enzymes, hormones, ou médiateurs nouveaux.

Prenons l'exemple concret de l'Herceptin® ou Trastuzumab, médicament utilisé dans le traitement de certains cancers du sein. Cette grosse molécule est un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur cellulaire HER2. Dans les années 1980, l'équipe de recherche dirigée par le Professeur Slamon à *University of California Los Angeles* découvre que ce récepteur est surexprimé dans les cellules tumorales de certaines formes du cancer du sein. L'équipe de recherche publie en 1987 et en 1989 deux articles dans la revue scientifique internationale *Science* sur le comportement de HER2 (Slamon, Clark *et al.*, 1987; Slamon, Godolphin *et al.*, 1989). L'objectif de l'anticorps monoclonal qu'ils sont en train de découvrir est de détecter ces cellules cancéreuses grâce à l'affinité entre l'anticorps et le récepteur HER2, pour ensuite éliminer ces cellules.

La recherche appliquée est l'étape suivante. Elle permet de transformer une découverte scientifique en candidat-médicament et d'obtenir des informations plus précises sur le mécanisme d'action et la cible thérapeutique. Les recherches peuvent être longues car il faut déterminer si le candidat-médicament peut agir de façon puissante sur la cible. Les questions de stabilité du produit et d'effets secondaires se posent déjà. La méthode de traitement et l'anticorps au cœur du médicament sont déposés en 1998 par Genentech pour obtenir le premier brevet lié à l'Herceptin²², soit onze ans après les premières recherches.

²² Hudziak R.M., Shepard M.H., Ullrich A., Fendly B.M., Monoclonal antibodies directed to the HER2 receptor, US Patent no. 6165464, assignee Genentech, Inc.

Puis les essais précliniques consistent à tester les candidats-médicaments sur des tissus organiques (tests *in vitro*) et sur des animaux (tests *in vivo*). Ces tests évaluent de manière fine la toxicité de la molécule pour préparer les tests de la phase suivante. L'Herceptin fut testée par exemple sur des cellules extraites de tumeurs (Baselga, Norton L. *et al.*, 1998; Pietras, Fendly *et al.*, 1994).

Les essais cliniques de phase I et II sont ensuite réalisés sur des volontaires sains puis sur des patients. Les tests de phase I déterminent la toxicité et analysent le devenir du produit dans le corps humain. Les essais de phase I de l'Herceptin ont montré que des injections de 10 à 500 mg par dose ou par semaine peuvent être utilisées sans augmenter la toxicité (Shah, 1999). Les essais de phase II cherchent à établir, chez des patients volontaires, une première relation entre dose et effets. Les essais de Herceptin en phase II ont été faits en combinaison ou non avec d'autres médicaments, en fonction des types de cancers du sein et du niveau de traitement des patients (Baselga, 2000).

Les essais de phase III sont plus complexes et nécessitent un plus grand nombre de patients, car il faut prouver l'efficacité et l'innocuité du candidat-médicament, face à un médicament déjà sur le marché, ou un placebo s'il n'existe aucun traitement. L'Herceptin fut testée en essais randomisés contre un placebo pour confirmer son efficacité et sa tolérance (Baselga, 2000).

L'étape d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et la commercialisation commencent à se préparer durant la phase III lorsque le dossier, soumis aux organismes de régulation et de contrôle, est constitué. Ces

autorités sont l'AFSSAPS en France, l'EMA au niveau européen et la FDA²³ aux Etats-Unis. Si tout est conforme à la réglementation, ces organismes délivreront une autorisation de mise sur le marché (AMM) et le médicament pourra être commercialisé. L'Herceptin, ayant un potentiel remarquable d'efficacité thérapeutique, a bénéficié du processus *Fast Track* pour l'approbation par la FDA aux Etats-Unis. Ce processus est destiné à accélérer la mise à disposition des nouveaux médicaments pour les patients avec des pathologies graves²⁴. Simultanément, Genentech, qui possède les droits sur le l'Herceptin, construit et met en route en 1998 une usine de production à Vacaville, Californie, entièrement dédiée à ce médicament²⁵. L'autorisation de mise sur le marché de la FDA est obtenue la même année aux Etats-Unis, et en 2000 pour l'Union Européenne (Walsh, 2006). Genentech (propriété du groupe Roche) commercialise l'Herceptin aux Etats-Unis, Chugai le fait au Japon, et le groupe Roche dans le reste du monde²⁶. Les brevets de l'Herceptin expirent en Europe en 2014, puis au Japon, en Amérique du Sud et aux Etats-Unis de 2016 à 2019.

Les pathologies traitées sont aujourd'hui très complexes (figure 2). Les nouvelles générations d'anticancéreux sont beaucoup plus complexes, d'un point de vue scientifique, que les premières molécules chimiques comme l'aspirine.

²³ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, European Medicines Agency, Food and Drug Administration.

²⁴ Voir par exemple <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>, *Fast Track, Accelerated Approval and Priority Review*, page consultée en janvier 2011.

²⁵ Source *Chemical Business*, Décembre 1998, vol 12, issue 1, p 104.

²⁶ http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2010-04-23.htm; Investor Update, 23 avril 2010.

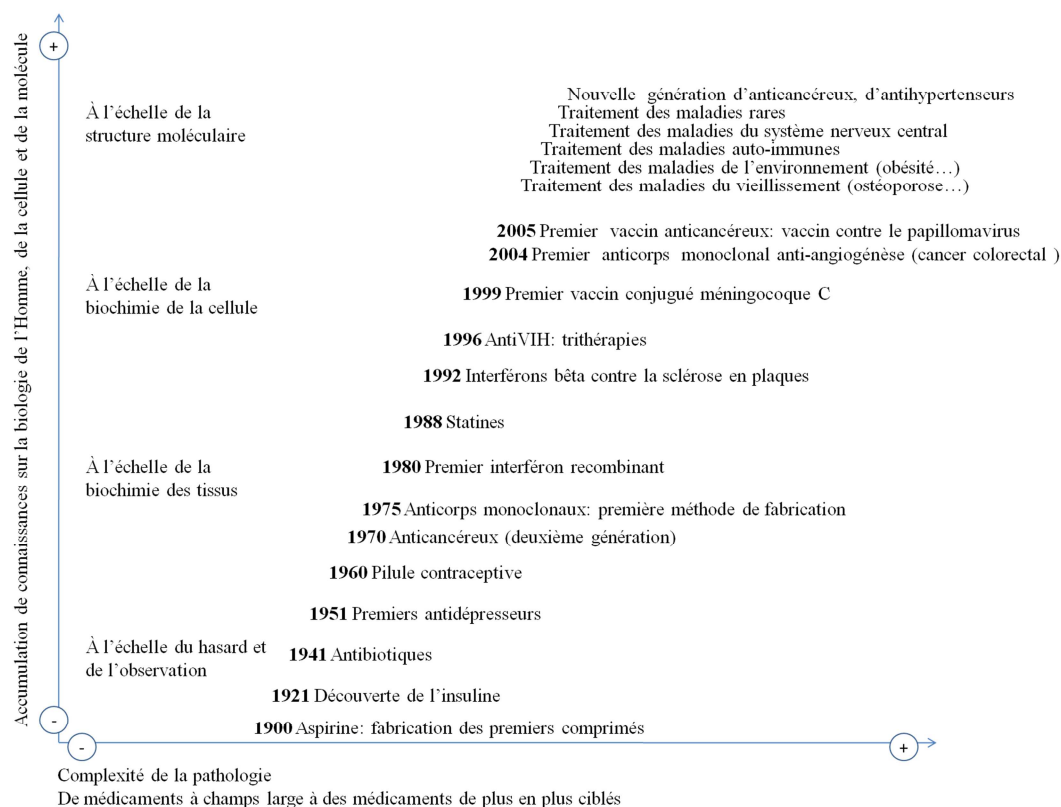


Figure 2 : Chronologie de l'innovation thérapeutique, adaptée du LEEM (Les Entreprises du Médicament, 2007)

Dans un contexte de développement technologique rapide, une seule et unique entreprise ne peut couvrir le large spectre des technologies nécessaires au développement de l'innovation (Powell, Koput *et al.*, 1996). L'évolution scientifique et technologique a rendu la chaîne de valeur du médicament fragmentable (Arora, Gambardella, 1994a). L'industrie mondiale du médicament regroupe aujourd'hui les entreprises de pharmacie et biotechnologies, et bioinformatique (Datamonitor, 2010b).

1.4.2 L'apprentissage des firmes pharmaceutiques : financement, alliances, fusions et acquisitions.

Confrontées à l'émergence des biotechnologies, les firmes pharmaceutiques ont acquis de nouvelles compétences. Elles se sont impliquées dans le développement des innovations technologiques de plusieurs façons : le financement des DBFs, les alliances et les fusions-acquisitions.

Le financement des petites start-ups a été employé dès les premières années de l'émergence des biotechnologies : entre 1976 et 1985, les firmes pharmaceutiques ont fourni 56% du total des fonds investis dans les DBFs (Murray, 1986). Les firmes pharmaceutiques accompagnent certaines entreprises comme des coachs, en jouant le rôle de capitaux-risqueurs, en prenant part au management et à la stratégie de la DBF (Baum, Silverman, 2004).

Les alliances sont communément définies en tant qu'accords de coopération volontairement initiés entre entreprises, impliquant l'échange, le partage ou le co-développement, et incluant les contributions des partenaires en capital, technologie ou certains actifs de la firme (Gulati, Singh, 1998). Elles sont très fréquentes dans les premières phases de développement de candidats-médicaments entre entreprises de biotechnologies et firmes pharmaceutiques (Dyer, Nobeoka, 2000; Mangematin, Lemarie *et al.*, 2003; Powell, Koput *et al.*, 1996; Rothaermel, 2001a). Les firmes pharmaceutiques externalisent en partie leur processus d'innovation dans les DBF et les laboratoires de recherche (Pisano, Shan *et al.*, 1988). Cette externalisation des activités permet de pallier

au manque d'innovation en interne, et d'accéder à une expertise technique nouvelle (Howells, Gagliardi *et al.*, 2008). En développant leur capacité à aller chercher l'innovation à l'extérieur de l'entreprise, les firmes pharmaceutiques ont acquis une véritable compétence en management de réseau (Gassmann, Reepmeyer, 2005).

Les fusions-acquisitions ont été un autre moyen, employé par les entreprises établies, d'acquérir de nouvelles compétences liées aux innovations technologiques, et d'équilibrer les portefeuilles de candidats-médicaments (Danzon, Epstein *et al.*, 2007; Mittra, 2007; Sowlay, Lloyd, 2010). Les firmes pharmaceutiques ont ainsi acquis des compétences pour innover dans les biotechnologies, et leur portefeuille de brevets s'est étoffé de brevets pionniers plus rapidement que les firmes n'ayant pas fait d'acquisition (Duflos, 2007). Les actions de fusion-acquisition restent nombreuses actuellement, en continuité avec un effet d'apprentissage (Very, Schweiger, 2001) des grands acteurs de l'industrie depuis les années 1980. Les entreprises possédant de grosses molécules en développement sont des cibles de choix. En effet, les candidats-médicaments relevant des biotechnologies sont protégés par la propriété industrielle, mais aussi par la nécessité de développer à un savoir-faire spécifique (Hornke, Mandewirth, 2010). Les firmes pharmaceutiques ont aujourd'hui intégré les technologies issues des biotechnologies, soit en interne grâce aux fusions-acquisitions, soit en externe à travers les alliances et le management de réseaux d'innovation.

1.4.3 L'insertion des entreprises de biotechnologies et de bioinformatique : alliances et spécialisation

Nous venons de voir que les alliances avec les entreprises établies ont été largement utilisées par les petites entreprises émergentes de biotechnologies (Baum, Calabrese *et al.*, 2000; Dyer, Nobeoka, 2000; Oliver, 2001; Rothaermel, Hill, 2005). Elles leur ont permis d'accéder à des ressources complémentaires et à des financements (Baum, Calabrese *et al.*, 2000). Les analyses quantitatives montrent que l'échec des petites entreprises de biotechnologies est lié au manque d'alliances (Oliver, 2001), en sus du risque d'échec du médicament dans les phases précliniques ou cliniques. La plupart des start-ups développant des candidats médicaments ont été absorbées par de plus grandes entreprises lors de fusions-acquisitions (Danzon, Epstein *et al.*, 2007); et seules quelques exceptions ont pu devenir de grandes firmes intégrées sur toute la chaîne de valeur.

Pour entrer dans l'industrie, les entreprises de biotechnologies et de bioinformatique ont également trouvé dans la spécialisation, dans une ou plusieurs étapes de la chaîne de valeur, et dans le service aux entreprises développant des médicaments, une opportunité de création et de capture de valeur (Lemarié, de Looze *et al.*, 2000). Les plateformes technologiques émergent sous plusieurs formes, comme les plateformes industrielles (Weisenfeld, Reeves *et al.*, 2001), pour mettre à disposition les nouvelles technologies issues des progrès en biologie aux entreprises établies (Hopkins, Martin *et al.*, 2007). Les entreprises de biotechnologies développent également du service à façon, c'est-à-dire une expertise technologique développée pour les

candidats-médicaments des entreprises clientes. Le service est au cœur des activités de nombreuses entreprises de biotechnologies (Brink, Holmén, 2009; Mangematin, 2000). Cette situation est identique pour les entreprises de bioinformatique (Kennard, 2009). Les entreprises de biotechnologies et de bioinformatique ont donc deux grands types d'activités : le développement de candidats-médicaments, et le service destiné aux entreprises développant des candidats-médicaments. Dans les deux cas, ces activités se situent au début de la chaîne de valeur du médicament.

1.4.4 La situation paradoxale des entreprises de biotechnologies et de bioinformatique

L'émergence des biotechnologies a suscité de grands espoirs. Elles ont été qualifiées de *révolutionnaires*. Cette idée de révolution technologique du médicament, diffusée initialement par les chercheurs, politiques, consultants et industriels, est actuellement remise en question, car la réalité ne rejoint pas les promesses initiales (Durand, Bruyaka *et al.*, 2008; Hopkins, Martin *et al.*, 2007; Pisano, 2006) . Bien que scientifiquement et technologiquement, les biotechnologies aient eu un véritable impact sur l'industrie du médicament, leur émergence et leur développement est plus incrémental que révolutionnaire (Hopkins, Martin *et al.*, 2007).

Pour l'industrie, la révolution des biotechnologies était supposée générer plus de richesses en améliorant la productivité des entreprises, et en

amenant sur le marché des médicaments très innovants. Le nombre de médicaments innovants est aujourd'hui en deçà des espérances (Hopkins, Martin *et al.*, 2007). Et la rentabilité des entreprises de biotechnologies est faible. Durand *et al.* montrent que les entreprises de biotechnologies qui produisent des connaissances scientifiques ne sont pas forcément des entreprises rentables (Durand, Bruyaka *et al.*, 2008) : sur un échantillon de 313 firmes françaises entre 1994 et 2002, il est mis en évidence que les facteurs améliorant la génération de la rente n'améliorent pas forcément son appropriation²⁷. Les alliances entre PME de biotechnologies et grandes entreprises de pharmacie ont le même effet: elles améliorent le potentiel de rente, mais pas toujours l'appropriation.

Le paradoxe des entreprises de biotechnologies est que celle-ci créent beaucoup de valeur en étant innovantes : elles développent des nouvelles technologies et des nouveaux candidats-médicaments; et pourtant elles capturent peu de valeur : elles sont rarement rentables. Le paradoxe est le même pour les entreprises de bioinformatique : elles créent beaucoup de valeur grâce à leur capacité à concevoir un grand nombre de candidats médicaments et sont capables d'intégrer la multitude d'informations générées par les plus récentes avancées technologiques, pourtant elles sont peu rentables. Les retours sur investissements sont faibles et les entreprises de bioinformatique ont des difficultés à attirer les investisseurs (Greco, 2007). Dans les deux cas, il est rare que l'entreprise perçoive des *royalties*²⁸ importants sur le médicament final

²⁷ La génération de la rente est mesurée par les brevets et articles de l'entreprise. L'appropriation de la rente est mesurée par la profitabilité à court terme.

²⁸ Pourcentage des ventes.

délivré au patient, alors que les entreprises pharmaceutiques sont bien les plus lucratives de l'industrie. En 2009, les entreprises pharmaceutiques ont généré un chiffre d'affaire global de 810,80 milliards de dollars US, équivalant à 75,7% des revenus de l'industrie dans sa globalité, tandis que les biotechnologies ont généré 22,7% de ces revenus (Datamonitor, 2010b). Quelles sont les mécanismes qui maintiennent cette situation paradoxale ? Comment la théorie portant sur l'évolution d'une industrie, face à des discontinuités technologiques importantes, peut-elle expliquer ce paradoxe ?

2. THEORIES DU CYCLE DE VIE DES INDUSTRIES : DES *PATTERNS* D'EVOLUTION BIEN CARACTERISES

2.1 TROIS APPROCHES THEORIQUES COMPLEMENTAIRES

Le cycle de vie des industries a été étudié à travers trois approches (Agarwal, Tripsas, 2008): l'écologie des organisations, l'économie évolutionniste et le management technologique²⁹.

Les travaux en écologie des organisations s'inspirent de la théorie évolutionniste développée en biologie (Carroll, 1985; Carroll, Harrison, 1994; Freeman, Carroll, 1983; Hannan, Freeman, 1977; Korn, Baum, 1994; Wade, 1995). Ils proposent un modèle d'évolution basé sur la densité des populations³⁰ : lors l'émergence d'une industrie, l'augmentation du nombre de firmes légitime l'existence de l'industrie (Hannan, 1986; Hannan, Freeman, 1977), qui devient identifiable (Meyer, 1983; Meyer, Rowan, 1977). L'augmentation du nombre de firmes a pour conséquence d'augmenter la visibilité de la population auprès des consommateurs, ceci donnant plus de légitimité aux entreprises auprès des marchés financiers. A partir du moment où la population devient identifiable, toute augmentation du nombre de firmes ne fait qu'exacerber la compétition, conduisant à l'augmentation du taux d'échec, et à la diminution du nombre de créations d'entreprises (Hannan, 1986; Hannan, Freeman, 1977). Les études empiriques menées par ce courant analysent

²⁹ Traduction de *organisation ecology, evolutionary economics et technology management*.

³⁰ Le terme *population* fait référence à un agrégat d'organisations qui ont en commun une ou plusieurs caractéristiques, voir Hannan MT, Freeman J. 1977. The Population Ecology of Organizations. *American Journal of Sociology* 82(5): 929-964.

principalement l'évolution de la densité des populations (Carroll, 1985; Carroll, Hannan, 1989; Carroll, Harrison, 1994).

Les travaux en économie évolutionniste étudient le lien entre l'évolution de l'industrie et la compétitivité des firmes (Agarwal, Bayus, 2002; Dosi, Nelson, 1994; Jovanovic, MacDonald, 1994; Klepper, 1997; Klepper, Graddy, 1990; Winter, Kaniovski, 2003). Les études empiriques portant sur les industries des pneus automobiles (Jovanovic, MacDonald, 1994), des disques durs (Hoetker, Agarwal, 2007), et de l'ordinateur personnel (Bayus, Agarwal, 2007), montrent des tendances d'évolutions régulières ou *patterns*. Les travaux de Klepper décriront en particulier l'effet de *shakeout* d'une industrie, c'est-à-dire le moment où le nombre total de firmes diminue fortement (Klepper, 1997). Cet effet de *shakeout* est attribué au processus de compétition dans lequel les entrants précoces atteignent des positions de marché dominantes grâce à l'innovation (Klepper, Simons, 2005).

Les travaux en management technologique étudient le lien entre l'évolution d'une industrie et l'évolution des technologies utilisées dans celles-ci (Abernathy, Utterback, 1978; Anderson, Tushman, 1990; Clark, 1985; Tushman, Rosenkopf, 1992; Utterback, Abernathy, 1975; Utterback, Suarez, 1993). Utterback et Abernathy mettent en évidence le fait que les industries suivent des *patterns* d'évolution liés au développement technologique (Utterback, Abernathy, 1975). Dans une vision de l'innovation technologique comme force autonome, ils argumentent que la technologie sous-jacente au cycle de vie d'un produit évolue dans le temps selon un *pattern* commun : compétition entre les technologies nouvelles, puis domination d'une technologie par rapport aux

autres, et maturité de cette technologie, rythment les phases de l'industrie (Abernathy, Utterback, 1978).

Ce dernier *pattern* d'évolution est aussi mis en évidence dans d'autres industries telles que les machines à écrire (Tripsas, 1997), la photolithographie dans les équipements pour les semi-conducteurs (Henderson, Clark, 1990), le ciment et les mini-ordinateurs (Anderson, Tushman, 2001), les calculatrices, les voitures ou encore les radios (Suarez, Utterback, 1995). Tushman et Rosenkopf enrichissent cette vision, et expliquent l'évolution de la technologie par la combinaison d'événements aléatoires, par l'action directe d'organisations qui façonnent les standards de l'industrie, et par de la main invisible de multiples organisations en compétition dans une communauté technologique (Tushman and Rosenkopf 1992). On retrouve dans leurs travaux les trois phases principales rythmées par l'apparition d'un design dominant, mais leur contribution éclaire les facteurs qui influencent la technologie, alors que les travaux antérieurs s'intéressent essentiellement à l'influence de la technologie sur les organisations.

2.2 LES TROIS GRANDES PHASES D'EVOLUTION D'UNE INDUSTRIE

En synthétisant les travaux sur le cycle de vie des industries, Agarwal et Tripsas décrivent ce cycle de vie en trois phases principales: la phase d'émergence et croissance, la phase de *shakeout* et la phase de maturité (Agarwal, Tripsas, 2008). Ces trois phases sont équivalentes à celles que Utterback et Abernathy appellent les phases fluides, de transition et spécifiques

(Utterback, Abernathy, 1975); et que Klepper et Graddy nomment croissance, shakeout et stabilisation (Klepper, Graddy, 1990). Nous allons présenter ces trois phases en décrivant les grandes caractéristiques de chacune, et les compétences que les firmes doivent détenir afin de rester compétitives (Abernathy, Utterback, 1978; Afuah, Utterback, 1997; Utterback, Abernathy, 1975). Elles sont décrites ci-après et résumées dans le tableau 1.

Nom de la phase	Phase d'émergence/croissance	Phase de shakeout	Phase de maturité
Description succincte	Une industrie émerge par la première commercialisation d'une invention.	La transition est due à l'apparition d'un design dominant, et la production devient plus efficiente.	Le nombre de firmes en compétition dans l'industrie atteint un «équilibre».
Caractéristiques	peu d'entreprises au départ, rapidement suivies par d'autres entreprises, les entrants sont des firmes entrepreneuriales ou des entreprises diversifiées avec des compétences préexistantes à l'entrée dans la nouvelle industrie. Importance des hautes technologies, incertitude de la demande; Expérimentation avec différentes approches et designs de produits, Emphase sur les produits et les processus d'innovation et le ratio produit/ processus diminue au cours de la phase. Le niveau initial des ventes est faible et croît sur la période. Le prix diminue, particulièrement lorsqu'il y a ajustement à la qualité. Les actifs complémentaires sont développés petit à petit.	le déclin rapide du nombre d'entreprise à partir de l'atteinte d'un pic, car la sortie des firmes non efficientes est due à l'augmentation de la pression compétitive, Établissement d'un design dominant, Augmentation de l'emphase sur les processus relatifs à la production de l'innovation, L'innovation est conduite par les grandes firmes établies qui se focalisent sur les économies d'échelles, Le taux de croissance des ventes diminue. Les prix diminuent continuellement, particulièrement lorsqu'ils sont ajustés par la qualité.	la stabilité du nombre de firmes, avec un faible niveau d'entrées et de sortie par rapport aux autres phases du cycle, La réduction globale du taux d'innovation par rapport aux phases précédentes, et la plupart des innovations sont de nature incrémentale; L'innovation est conduite par des grandes entreprises établies qui se focalisent sur les économies d'échelles, Nivellement du taux de croissance des ventes tandis que l'industrie atteint des forts taux de pénétration. Le niveau des prix est stable Les atouts complémentaires sont bien établis.
Autres dénominations de la phase	Phase de fragmentation, phase fluide, phase de variation, période de fermentation, et régime entrepreneurial.	Phase de sélection ou phase de transition.	Phase de rétention, phase spécifique, période de changement incrémental ou régime de routinisation.
Variations entre les industries	Large variation dans le nombre d'années caractérisant cette phase, certains produits ne dépassent jamais la phase d'émergence.	Large variation dans le nombre d'années et l'importance de l'effet de shakeout par rapport au nombre d'entreprises sorties.	Large variation dans le nombre d'années et «d'équilibre» en termes de nombre de firmes. La transition vers le déclin ou le retour à une phase d'émergence peut arriver en raison de l'introduction d'innovations parfois radicales.
Compétences ³¹ nécessaires	Capacité à manager des projets, breveter, désapprendre les anciennes compétences et acquérir les nouvelles, faire sens du chaos, travailler avec des fournisseurs pour modifier l'équipement non spécifique afin de correspondre aux besoins spécifiques, déchiffrer les besoins des clients et les traduire en produits, faire sens des réactions des clients, communiquer avec les innovateurs complémentaires pour comprendre comme ils peuvent apporter des produits complémentaires.	Capacité à designer des produits correspondant aux besoins des clients, savoir où faire des investissements irréversibles, négocier des contrats avec des matériaux et équipements qui seront nécessaires à la phase suivante, synthétiser les besoins émergents des clients, développement de la base installée, du réseau de distribution et de services, construction d'un réseau d'innovateurs complémentaires.	Capacité à designer des produits manufacturables, réduire les temps de cycles, développer une expertise sur les processus et l'innovation incrémentale, intégrer l'innovation venant des fournisseurs dans ses propres processus, vendre, créer de nouveaux canaux de distribution, coordonner les innovations avec des innovateurs complémentaires.

Tableau 1: Résumé des principales caractéristiques de chaque phase du cycle de vie d'une industrie, adapté de Agarwal et Tripsas (2008), et des compétences nécessaires aux entreprises selon chaque phase du cycle de vie d'une industrie, d'après Afuah et Utterback (1997). *Traduction personnelle.*

³¹ Les auteurs parlent de *competence* et utilisent le terme *ability* pour décrire ces compétences. Le mot *ability* est traduit ici par «capacité à».

2.2.1 Phase d'émergence et de croissance

Durant la phase d'émergence et de croissance, les entreprises sont confrontées à un fort niveau d'incertitude, car les trajectoires³² des technologies en compétition ne sont pas claires. Les firmes et les consommateurs expérimentent les différentes technologies. Le marché émergent est encore petit, et les processus de production ne sont pas spécialisés. À mesure que l'innovation technologique se diffuse, les ventes augmentent, ainsi que le nombre de firmes. Le nombre de nouveaux entrants est important. Ce sont soit des firmes entrepreneuriales, soit des entreprises diversifiées établies dans d'autres industries. L'innovation au niveau des produits est plus importante que l'innovation au niveau des procédés. Durant cette phase d'émergence, les ventes dans un nouveau marché sont initialement faibles, car les premières formes de commercialisation des innovations sont primitives. Mais à mesure que de nouvelles firmes entrent, la valeur réelle et perçue des produits augmente, ceci conduisant à une forte augmentation des ventes (Agarwal, Bayus, 2002).

L'incertitude est renforcée par la compétition entre l'ancienne et les nouvelles technologies, et la compétition entre les nouvelles technologies (Tushman, Rosenkopf, 1992) : elle conduit les organisations à constituer des communautés technologiques. Les entreprises doivent d'une part développer leurs compétences techniques, et d'autre part développer leur capacité à participer à des réseaux inter-organisationnels, et forger des alliances. La coordination des communautés technologiques devient une compétence

³² Une trajectoire technologique fait référence au chemin d'amélioration pris par la technologie étant donné les perceptions des opportunités par les technologues, l'influence du marché et d'autres mécanismes d'évaluation qui déterminent quels types d'améliorations sont potentiellement profitables et désirables (Dosi G, Nelson R. 1994. An introduction to evolutionary theories in economics. *Journal of Evolutionary Economics* 4: 153-172).

importante dans la compétition avec les autres technologies (Tushman, Rosenkopf, 1992). Petites et grandes entreprises seront présentes dans ces réseaux: les unes apportent de l'innovation technologique, les autres des actifs complémentaires, tels que des capacités de production. En général, une firme principale, le sponsor dominant, orchestre le réseau (Wade, 1995).

Les compétences que les firmes doivent posséder sont techniques et organisationnelles: elles doivent développer la nouvelle technologie en tenant compte des incertitudes. Elles doivent avoir des capacités dynamiques pour s'adapter au changement, et survivre dans cette phase où l'environnement est turbulent (Teece, Pisano *et al.*, 1997). Les autres acteurs de la chaîne de valeur, qu'ils soient en amont ou en aval de la firme, sont mobilisés pour le développement de nouvelles technologies et de biens complémentaires (Afuah, Utterback, 1997; Teece, 1986; Tripsas, 1997): la firme doit alors être capable de mobiliser les autres acteurs de la chaîne de valeur afin de les inciter à s'adapter à l'innovation. La difficulté à voir se dessiner les caractéristiques de l'innovation qui seront importantes pour les clients, et à faire sens des premières expériences, se traduit par un tâtonnement autour de la proposition de valeur (Agarwal, Bayus, 2002). Enfin, les nouveaux canaux de distribution doivent être développés, des innovations complémentaires doivent compléter l'innovation initiale, et pour cela l'entreprise doit être capable de créer des liens avec les autres innovateurs (Afuah, Utterback, 1997).

2.2.2 Phase de shakeout

La phase de *shakeout* est caractérisée par l'émergence d'une technologie qui domine les autres (Suarez, Utterback, 1995), permettant aux entreprises qui la détiennent d'atteindre des positions de marché dominantes (Klepper, Simons, 2005). Cela conduit à une certaine standardisation du design des produits et de la technologie sous-jacente : un design dominant peut apparaître. L'expérimentation des technologies est terminée. La production devient plus efficiente. Les produits de l'industrie attirent plus de consommateurs, dont les préférences se stabilisent, et la variété des produits diminue. L'innovation de procédés devient plus importante que l'innovation produit. Les grandes firmes commencent à faire des économies d'échelle, tandis que le nombre de firmes diminue (Agarwal, Tripsas, 2008).

D'après Tushman et Rosenkopf, les designs dominants émergent de la négociation entre les acteurs de l'industrie. En plus d'une logique technologique qui valorise les technologies les plus performantes, des logiques sociales sont déterminante pour le progrès de la technologie, car les fournisseurs, consommateurs ou encore les gouvernements, réagissent à l'incertitude et aux manques d'efficience associés à ces périodes d'émergence (Tushman, Rosenkopf, 1992).

Le concept de design dominant a été sujet à controverse dans la littérature car sa première définition : «*a dominant design is one whose major components and underlying core concepts do not vary substantially from one product model to the other, and the design commands a high percentage of market share*» (Afuah, Utterback, 1997), le restreint à un pourcentage de

présence supérieure à celui d'autres technologies dans un produit final. Anderson et Tushman ont utilisé dans leurs travaux sur les industries du ciment, du verre et des ordinateurs, un taux de présence de 50% des produits finis (Anderson, Tushman, 1990). Or, si ceci pouvait être vrai dans l'industrie des pneus automobiles, ou dans les médicaments à base de pénicilline dans les années 1970, cela n'est pas adapté à des produits technologiques très élaborés tels que les médicaments aujourd'hui (Grebel, Krafft *et al.*, 2006). Les produits étant des artefacts complexes, qui évoluent selon des hiérarchies imbriquées les unes dans les autres et en fonction des cycles de vies de la technologie, ceci conduit à des définitions de design dominant ambiguës, et se rapportant à plusieurs niveaux d'analyse: le système, le sous-système ou les composants (Murmann, Frenken, 2006). Murmann et Frenken proposent une définition du design dominant plus large «*A dominant design exists in a technological class when the majority of designs have the same technologies for the high-pleiotropy core components. Interfaces can constitute such core components because interfaces can be high-pleiotropy³³ elements in a complex system. Pleiotropy thus determines which subsystems/interfaces are core and which are peripheral*» (p. 944, Murmann and Frenken *ibid.*). La notion de majorité fait référence à un pourcentage de pénétration par rapport aux autres technologies en compétition, et est donc variable. Certains designs dominants seront plus dominants que d'autres: un design dominant en microélectronique pourra être présent dans 90 % des produits, alors que dans un autre marché, un design sera dominant avec

³³ Le mot pléiotropie (du grec *pleio* plusieurs et *tropo* changement) est utilisé en biologie pour décrire le fait qu'un gène puisse influencer sur plusieurs caractères. Ici il exprime l'idée que la pléiotropie d'un composant dans un artefact technologique dépend du nombre de fonctions affectées par celui-ci. Plus la pléiotropie d'un composant est forte, plus ce composant a un impact sur d'autres fonctions ou composants du système.

seulement 20% de présence dans les produits finaux. On ne peut donc plus retenir l'émergence d'un design dominant comme caractéristique d'une transition de phase, mais plutôt comme témoin de la stabilisation d'un ensemble de technologies.

Durant cette phase de *shakeout*, les compétences des firmes évoluent: elles doivent être capables de produire ou de faire produire à plus grande échelle (Frenken, Saviotti et al. 1999). Les firmes doivent développer les canaux d'accès aux clients, gagner de nouvelles parts de marché, prospecter de nouveaux marchés (Afuah, Utterback, 1997). Leurs capacités de recherche et développement doivent se focaliser sur l'amélioration du produit, sur de l'innovation incrémentale. Elles doivent également être capables d'intégrer les innovations de procédés venant de leurs partenaires et fournisseurs (Afuah, Utterback, 1997).

Les entreprises cherchent à optimiser les différentes étapes de la chaîne de valeur pour améliorer leurs profits (Rosenbloom and Abernathy 1982). La coordination tout au long de la chaîne de valeur devient un moyen de gagner en efficience. Le rôle des «gagnants du design dominant» devient central: en maîtrisant l'innovation technologique, ils doivent continuer à développer l'innovation et les innovations complémentaires, ainsi que les capacités de production et les canaux de distribution. Les réseaux deviennent alors des réseaux plus stables, coordonnés par un acteur central. Après l'émergence du design dominant le nombre total de firmes diminue (Hannan 1986; Klepper 1997), tandis que le nombre de grandes firmes augmente (Afuah, Utterback, 1997).

2.2.3 Phase de maturité

Lors de la phase de maturité de l'industrie, l'environnement concurrentiel et technologique est assez stable, ainsi que le nombre de firmes. Le nombre d'entrées et de sorties est plus faible que dans les phases précédentes et se compense (Klepper, 1997). Bien qu'il y ait encore de l'innovation autour des produits et des procédés, la plupart des innovations sont incrémentales (Utterback, Abernathy, 1975). Les prix sont stables, le niveau des ventes croît, mais de manière moins importante que dans les phases précédentes (Agarwal, 1998). Les infrastructures sont bien développées.

Les compétences des firmes concernent l'amélioration de leur efficience: elles doivent diminuer les coûts de développement et de production, et intégrer les innovations des fournisseurs (Afuah, Utterback, 1997). Ces grandes firmes développent des structures organisationnelles, des routines et des procédures qui leur permettent de traiter le processus d'information de manière efficiente (Nelson et Winter, 1982).

À la fin de cette phase de maturité, l'industrie peut aller vers le déclin, ou bien être confrontée à des discontinuités technologiques, et le cycle peut se répéter (Afuah, Utterback, 1997).

2.3 LES DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES : ELEMENTS PERTURBATEURS DU CYCLE DE VIE D'UNE INDUSTRIE

2.3.1 Emergence des discontinuités technologiques

Les travaux sur le cycle de vie des industries envisagent deux scénarios possibles pour le devenir d'une industrie confrontée à des discontinuités technologiques : celle-ci peut soit aller vers le déclin et disparaître, soit retourner dans une phase d'émergence et de croissance, avec une compétition entre l'ancienne technologie et les nouvelles technologies (Afuah, Utterback, 1997; Tushman, Rosenkopf, 1992). Des discontinuités technologiques peuvent apparaître à tout moment du cycle de vie de l'industrie.

Le terme «*technological discontinuities*», ou discontinuités technologiques, désigne les avancées technologiques qui vont accroître l'incertitude par rapport à l'environnement et la munificence³⁴ de manière significative (Tushman, Anderson, 1986). Ces discontinuités technologiques³⁵ sont des innovations technologiques qui remettent en question la technologie existante: «*Technological discontinuities are those rare, unpredictable innovations which advance a relevant technological frontier by an order-of-*

³⁴ Pour les auteurs l'incertitude fait référence à la mesure dans laquelle le futur état de l'environnement peut être prédit ou anticipé; le terme munificence fait ici référence à la mesure dans laquelle un environnement peut supporter la croissance. Le terme munificence désigne dans la littérature française une disposition qui porte à être très généreux. C'est la notion de capacité à croître qu'il faut entendre dans cet anglicisme.

³⁵ Le concept est différent de «*disruptive technology*» ou technologie de rupture qui fait référence aux travaux de Christensen: une technologie de rupture est une technologie ayant des coûts et une performance inférieurs en gardant les mêmes critères d'évaluation, mais qui a une meilleure performance auxiliaire (Christensen CM. 1997. *The Innovator's Dilemma: How New Technologies Cause Great Firms to Fail*. Harvard Business School Press). Dans ses travaux la technologie de rupture commence par convaincre des niches de marché, lui permettant ainsi de développer un premier segment d'utilisateurs, puis en s'améliorant elle pourra attaquer le marché de produits établis.

magnitude and which involve fundamentally different product or process design» (Anderson, Tushman, 1990).

Les discontinuités technologiques viennent généralement de nouvelles organisations (Tushman, Anderson, 1986), plutôt que des communautés technologiques existantes (Tushman, Rosenkopf, 1992). Elles sont portées par de nouveaux entrants (Henderson, Clark, 1990). Ces nouveaux entrants peuvent être des start-ups entrepreneuriales, ou des entreprises diversifiées établies dans d'autres industries (Bayus, Agarwal, 2007).

En étudiant l'industrie de l'ordinateur personnel entre 1974 et 1994, Bayus et Agarwal montrent que l'expérience des firmes avant leur entrée dans une industrie a un impact positif sur la survie de celles-ci. Si les nouveaux entrants sont des firmes provenant d'autres industries, et que ces firmes poursuivent une stratégie de diversification, alors leur probabilité de survie est plus forte que celle de start-ups entrepreneuriales dans les phases précédant l'émergence d'un design dominant (Bayus, Agarwal, 2007).

2.3.2 Discontinuités technologiques *competence-enhancing* et *competence-destroying*

Les firmes établies, confrontées à des discontinuités technologiques, doivent faire évoluer leurs *capabilities* (Eisenhardt, Martin, 2000). Elles ont besoin de changer, de faire évoluer leurs compétences, leurs routines. Elles doivent avoir des capacités dynamiques ou *dynamic capabilities*, soit la capacité à intégrer, construire et reconfigurer des compétences internes et externes pour

répondre rapidement aux changements de l'environnement (Teece D.J., Rumelt R. *et al.*, 1994; Teece, Pisano *et al.*, 1997).

Les termes «*competence enhancing*» et «*competence destroying*» caractérisent les discontinuités technologiques (Abernathy, Clark, 1985; Tushman, Anderson, 1986). Lorsqu'une nouvelle technologie, ou une amélioration de la technologie, se base sur les compétences et savoirs existants pour une classe de produits donnée, cette discontinuité est *competence-enhancing*; elle valorise les compétences existantes et améliore les produits ou les procédés existants. Dans le cas d'une discontinuité *competence-destroying*, une nouvelle classe de produits émerge, ou devient le substitut de produits existants (exemple: les locomotives diesel remplacent les locomotives à vapeur). Lorsque cette discontinuité est au niveau du processus ou procédé, les produits finaux restent les mêmes, mais la manière de les produire ou de les fabriquer change: il peut s'agir de la combinaison d'étapes technologiques auparavant disparates, ou d'un processus complètement différent (Tushman and Anderson 1986).

Une discontinuité *competence-enhancing* tendra à renforcer les leaders de l'industrie : «*the rich are likely to get richer*» (p. 444, Tushman and Anderson 1986). Les firmes établies peuvent exploiter leurs compétences et leur expertise. Ces discontinuités confortent leur leadership, et contribuent à renforcer les barrières à l'entrée de l'industrie. De plus, l'allocation des ressources dans les firmes établies étant guidée par les besoins des consommateurs existants, elles sont les acteurs les mieux placés pour investir dans les innovations qui

améliorent les produits existants, sans détruire leurs compétences (Christensen, Bower, 1996).

Les discontinuités *competence-destroying* sont en général initiées par de nouvelles firmes (Tushman, Anderson, 1986), dans une vision où les industries sont relativement fluides, où les nouveaux entrants innoveraient avec des produits dont la technologie est supérieure à l'existante, et rendent obsolètes les firmes préétablies (Schumpeter, 1934). Une discontinuité *competence-destroying* va perturber la structure de l'industrie, et redistribuer les pouvoirs des différentes organisations, en permettant l'entrée de nouveaux acteurs aux dépens des firmes établies. Les entreprises établies se trouvent face à un dilemme: s'adapter à la nouvelle technologie ou disparaître.

Ne considérer les discontinuités technologiques que sous l'angle *competence-destroying* ou *competence-enhancing* serait réducteur, car d'autres types de discontinuités, comme des innovations architecturales³⁶, peuvent être destructrices de compétences tout autant qu'une technologie (Henderson, Clark, 1990). Si l'on regarde le cas de l'industrie du médicament, la distinction *competence-enhancing* et *competence-destroying* n'est pas pertinente car les biotechnologies sont à la fois *competence-destroying* en passant de la chimie à la biologie, mais aussi *competence-enhancing* car elles s'appuient sur les compétences existantes pour les essais cliniques et la commercialisation. Elles sont destructrices de compétences sur le début de la chaîne de valeur et

³⁶ «We define innovations that change the way in which the components of a product are linked together, while leaving the core design concepts (and thus the basic knowledge underlying the components) untouched, as «architectural» innovation» (p 10, Henderson R, Clark KB. 1990. Architectural Innovation: The Reconfiguration of Existing Product Technologies and the Failure of Established Firms. *Administrative Science Quarterly* 35: 9-30).

valorisatrices de compétences sur la fin de la chaîne de valeur (McKelvey, 1996).

2.3.3 Les entreprises établies face aux discontinuités technologiques

Lorsque des discontinuités technologiques apparaissent, les entrées de nouvelles firmes sont importantes pour apporter de nouvelles connaissances, et les entreprises établies devraient théoriquement avoir beaucoup de difficultés à survivre (Hannan, Freeman, 1977). Les entreprises établies sont désavantagées par leurs routines et compétences, qui ne sont plus adaptées à la nouvelle technologie: leurs compétences passent de *core competence* à *core rigidities* (Leonard-Barton, 1992).

Tripsas analyse la survie des entreprises établies selon trois éléments³⁷ : les investissements, les capacités techniques et l'appropriation de la valeur créée par l'innovation à travers la maîtrise d'actifs complémentaires spécialisés (Tripsas, 1997). Elle montre que les investissements seuls ne sont pas responsables de l'échec, ou de la réussite, des entreprises établies: bien que celles-ci investissent dans la nouvelle technologie, ceci ne suffit pas à leur survie. La performance technique de leurs produits reste en deçà de celle des nouveaux entrants. De même, les capacités techniques ne sont pas suffisantes pour assurer la survie des entreprises établies. Ce sont les actifs complémentaires qui permettent de maintenir l'avantage des entreprises établies: lorsque les actifs

³⁷ Tripsas mène une étude quantitative et qualitative de l'industrie des machines de typographie de 1886 à 1990. Dans cette industrie, trois vagues de technologies *competence-destroying* se succèdent (1949, 1965 et 1976).

complémentaires spécialisés³⁸ ne sont pas accessibles aux nouveaux entrants, et restent valorisables malgré le changement technologique, les entreprises établies maintiennent leur position sur le marché dans la nouvelle génération technologique. La maîtrise de ces actifs complémentaires amortit l'effet de destruction de compétences, et permet de maintenir un fort niveau de performance commerciale, malgré le désavantage technologique. Ces travaux confirment ceux de Teece (1986) : les firmes établies, par la maîtrise d'actifs complémentaires spécialisés sont avantagées dans les phases de discontinuités. Si les actifs complémentaires ne sont pas spécialisés, c'est-à-dire disponibles ou accessibles facilement pour tout acteur de l'industrie, alors leur maîtrise aura moins d'importance dans le maintien de la position concurrentielle. Rothaermel et Hill confirment empiriquement que la performance des entreprises établies baisse, si les actifs complémentaires nécessaires à la commercialisation de la nouvelle technologie sont génériques, et surtout que cette performance est meilleure, si les actifs complémentaires pour la commercialisation sont spécialisés (Rothaermel, Hill, 2005).

Pour les entreprises établies, les alliances inter-firmes avec des start-ups émergentes sont une voie d'accès aux nouvelles technologies (Arora, Gambardella, 1990). Les alliances permettent aux firmes établies, technologiquement désavantagées, d'accéder aux technologies émergentes (Anand, Oriani *et al.*, 2010). Au niveau de l'entreprise, l'exploitation des actifs complémentaires existants, et l'exploration d'une nouvelle technologie,

³⁸ Dans les travaux de Tripsas, le terme *specific* fait référence à aux actifs complémentaires spécialisés et co-spécialisés de Teece. Teece distingue les actifs complémentaires génériques, spécialisés et co-spécialisés. Les actifs co-spécialisés désignent les cas où l'innovation et les actifs sont mutuellement spécialisés; les actifs spécialisés désignent le cas où il y a une dépendance unilatérale entre l'innovation et l'actif. Dans le cas d'un actif complémentaire générique il n'y a pas de dépendance entre l'innovation et l'actif complémentaire.

conduisent à une forme d'ambidextrie qui peut créer des tensions managériales (Taylor, Helfat, 2009).

CONCLUSION DU CHAPITRE INTRODUCTIF : COMMENT EXPLIQUER L'EVOLUTION DE L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT FACE AUX DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES ? LES LIMITES DE LA THEORIE

Les travaux portant sur le cycle de vie des industries sont nombreux, et s'appuient sur de larges études empiriques. Ils sont cependant critiquables en plusieurs points. Les grandes études empiriques datent du milieu et de la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Les industries des connaissances, comme celle du médicament, n'ont pas été étudiées, et l'on peut s'interroger sur l'adéquation entre les *patterns* décrits à l'époque et la réalité des industries d'aujourd'hui.

De plus, les travaux sur le cycle de vie des industries accordent peu d'intérêt aux réseaux d'innovation. Or, dans une industrie des connaissances comme celle du médicament, les réseaux sont essentiels à l'existence des entreprises (Grebel, Krafft *et al.*, 2006). Les théories ne nous disent pas comment ces réseaux évoluent dans les différentes phases de l'industrie. Elles approchent cette idée avec les communautés technologiques et les communautés d'organisations, mais nous renseignent peu sur les modes de coordination dans l'industrie.

Les théories sur le cycle de vie des industries sont bien adaptées à des marchés de masse où les goûts des consommateurs sont relativement homogènes. La proposition de valeur, définie comme l'offre faite aux clients (Demil, Lecocq, 2010) et reflétant le contenu des transactions avec celui-ci (Amit, Zott, 2001), est sensiblement la même. Or, l'industrie du médicament n'est pas un marché de masse, mais une industrie composée d'une multitude de marchés très segmentés, allant des antibiotiques à large spectre, aux traitements de pointe contre des maladies orphelines. Les stratégies de pénétration et de domination de marché ne sont pas similaires à celles d'un marché de masse, où les économies d'échelles, ainsi que la demande, ont beaucoup d'effet sur l'intensité concurrentielle (Malerba, Nelson *et al.*, 1999). De plus, un dominant design, *stricto sensu*, ne divise plus les entreprises.

Les travaux sur le cycle de vie des industries détaillent aussi avec précision le nombre de firmes entrantes, sortantes, ou l'évolution du chiffre d'affaire global. Mais lorsque nous cherchons à réutiliser les développements théoriques au niveau de l'entreprise, nous ne trouvons pas d'outil pour opérationnaliser ces concepts. Les rares auteurs qui proposent des applications en entreprise, comme Afuah et Utterback (1997), donnent en fait une idée brève de ce que pourrait devenir une application de leurs apports théoriques. En pratique, le stratège en entreprise n'a pas d'outil issu des théories sur le cycle de vie des industries qui lui permette de préparer la firme à l'évolution de l'industrie.

En regard des théories sur le cycle de vie des industries, l'industrie du médicament *ante*-biotechnologies était dans une phase de maturité : les

technologies basées sur la chimie étaient toujours en évolution, mais reconnues comme efficaces et largement validées par tous les acteurs de l'industrie. Les infrastructures, laboratoires de recherche, usines de production, circuits de distribution, étaient bien développées. Les compétences des firmes étaient axées autour de la capacité à découvrir de nouvelles petites molécules, la maîtrise de la globalité de la chaîne de valeur, et le contrôle de l'accès au marché (McKelvey, 1996).

L'introduction des biotechnologies a amené d'importantes discontinuités technologiques, à la fois *competence-destroying* et *competence enhancing*. L'industrie aurait pu, à ce moment-là, repartir dans une phase d'émergence, avec la remise en question des compétences des firmes pharmaceutiques. Les entreprises établies auraient pu être déstabilisées, voire rendues obsolètes, par ces nombreux nouveaux entrants promouvant les discontinuités technologiques. Or, nous le voyons aujourd'hui, les firmes pharmaceutiques sont toujours très rentables, et créent bien plus de valeur en termes de chiffre d'affaire que les entreprises de biotechnologies. Et ce phénomène est tout à fait similaire avec l'émergence de la bioinformatique. Il n'y a pas eu de changement de phase de l'industrie avec un retour à une phase d'émergence.

Plutôt que de suivre les *patterns* décrits par les théories sur le cycle de vie, l'industrie s'est transformée avec l'émergence de discontinuités technologiques selon des modalités différentes. Au-delà de l'innovation technologique, l'intuition que nous forgeons est que les stratégies des firmes, mises en œuvre dans leurs business models, influencent l'évolution d'une

industrie. Ces *patterns* assez figés, issus des théories du cycle de vie des industries, laissent en fait peu de place à l'analyse des grandes logiques des industries, retrouvées dans la stratégie des firmes. Les liens – alliances, réseaux, partenariats - et les interactions entre les différents acteurs de l'industrie, la manière dont les entreprises créent et capturent de la valeur, restent sous-étudiés dans la théorie. Les business models, c'est-à-dire les ressources et les compétences mobilisées par les entreprises suivant une structure organisationnelle particulière, dans le but de réaliser une proposition de valeur (Demil, Lecocq, 2010), sont transformés en fonction de ce que les dirigeants ou stratèges perçoivent de leur industrie et de son évolution (Doz, Kosonen, 2010). Les business models répondent à une logique perçue du *comment* les entreprises peuvent créer et capturer de la valeur, selon les règles de l'industrie dans laquelle elles évoluent.

Plus que des *patterns* d'évolution rythmés par l'innovation technologique, il y aurait une logique dominante de l'industrie dans laquelle les entreprises conçoivent leur stratégie, afin de créer et capturer de la valeur ; et cette logique dominante rythmerait le changement de phase de l'industrie. Comme Kuhn décrit des paradigmes scientifiques dans lesquels les scientifiques vont concevoir des technologies (Kuhn, 1962), cette logique dominante serait un cadre général dans lequel les dirigeants et stratèges vont concevoir leurs business models. Nous utilisons les travaux de Bettis et Prahalad sur la logique dominante qu'ils définissent dans les entreprises diversifiées par "*the dominant logic is the way firms conceptualize and make critical resource allocation decisions*" (Prahalad, Bettis, 1986), pour analyser cette logique au niveau de

l'industrie. En utilisant aussi les travaux de Phaal *et al.* (Phaal, O'Sullivan *et al.*, 2010), qui décrivent aussi de grandes logiques de création et de capture de valeur au niveau d'une industrie ; nous allons tenter de mettre en lumière comment les firmes, qui cherchent à amener des discontinuités technologiques dans une industrie existante, vont concevoir une stratégie en accord, ou en rupture, avec cette logique dominante.

Dans la veine de plusieurs travaux qui s'opposent à une vision de la technologie comme une force autonome régissant les phases d'évolution d'une industrie (Pavitt, 1984; Tushman, Rosenkopf, 1992; Winter, 1984), nous cherchons à analyser la stratégie des firmes confrontées à la logique dominante d'une industrie, stratégie mise en action dans leur business models (Casadesus-Masanell, Ricart, 2010).

CHAPITRE DEUX : METHODOLOGIE ET DESIGN

DE LA RECHERCHE

1. INTERET DE LA RECHERCHE

Notre question de recherche a été motivée par le terrain, la théorie, et notre intérêt personnel. Le terrain présente une situation paradoxale dans laquelle les entreprises de biotechnologies et de bioinformatique créent beaucoup de valeur, mais en capturent peu. La théorie arrive à une limite lorsque l'on cherche à expliquer l'évolution de l'industrie du médicament par les travaux sur le cycle de vie des industries. D'un point de vue personnel, notre double formation en biochimie et en stratégie³⁹ a renforcé notre intérêt pour cette recherche. Par ailleurs, nous avons eu la chance de réaliser notre thèse en convention CIFRE⁴⁰ à PX'Therapeutics, entreprise française de biotechnologies. Nous avons essentiellement été basée à PX'Therapeutics pendant trois ans (octobre 2006 à décembre 2009), et nous avons travaillé directement avec le Président Directeur Général sur les enjeux stratégiques de l'industrie et de l'entreprise. Nous avons pu utiliser cette immersion pour comprendre de l'intérieur notre objet de recherche, et nos travaux se rapportent directement à des questions de l'entreprise.

³⁹ Curriculum Vitae en annexe 1.

⁴⁰ CIFRE : Conventions Industrielles de Formation par la Recherche. Le dispositif CIFRE permet à un doctorant de réaliser sa thèse en entreprise. Le doctorant remplit une mission de développement socio-économique pour l'entreprise pendant trois ans. Le Ministère de la Recherche, à travers l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie, apporte de plus un soutien financier à l'entreprise.

2. QUESTION DE RECHERCHE ET DESIGN DE RECHERCHE

2.1 QUESTION DE RECHERCHE

Nous nous intéressons aux transformations des industries à travers la manière dont les entreprises créent et capturent de la valeur. Nous cherchons à déterminer pourquoi une industrie change, ou ne change pas, lorsque les entreprises établies sont confrontées à des discontinuités technologiques. Nous essayons de révéler comment un ou plusieurs mécanismes conduisent à la transformation de la logique dominante de l'industrie. Nous voulons contribuer aux travaux portant sur le cycle de vie des industries, et recommander aux décideurs en entreprise des actions stratégiques.

Ainsi notre question de recherche est :

Pourquoi l'introduction de discontinuités technologiques ne conduit-elle pas forcément à un changement de phase de l'industrie ? Comment la logique dominante d'une industrie peut-elle être remise en question ?

Dans le contexte de l'entreprise, cette question répond à : quels sont les mécanismes déclencheurs du changement des règles du jeu de l'industrie ? Comment l'entreprise peut-elle créer et capturer de la valeur ? Comment se positionner dans la chaîne de valeur et dans les réseaux d'innovation ? Comment parier et investir dans des innovations technologiques dans une perspective à long terme, alors qu'il faut aujourd'hui faire des affaires selon la logique dominante actuelle ? Il y a dans l'industrie du médicament, mais aussi dans

d'autres industries de hautes technologies, de véritables questions sur la transformation de la chaîne de valeur, la conception des business models, et la nature et le management des liens entre les entreprises.

La question de recherche, adressant à la fois une question théorique et managériale, appelle à un processus de recherche adressant deux communautés : celle des chercheurs en sciences de gestion, et celle des praticiens de l'industrie du médicament. C'est pour cela que nous avons, tout au long de la thèse, validé la pertinence de nos travaux auprès de la communauté des praticiens, et la rigueur de ceux-ci auprès de la communauté des chercheurs.

2.2 CHOIX DE LA STRATEGIE DE RECHERCHE

Le choix de la stratégie de recherche dépend de la nature de la question de recherche (Morgan, Smircich, 1980). En ayant une question du type « pourquoi » et « comment », notre thèse cherche à approcher, comprendre, analyser et expliquer un phénomène managérial. Une approche qualitative paraît ainsi la plus adaptée (Delattre, Ocler *et al.*, 2009; Downey, Ireland, 1979). Les méthodes de recherches qualitatives sont puissantes, particulièrement dans le cas où le chercheur veut créer ou affiner une théorie existante ; alors que les approches quantitatives ont, d'une manière générale, davantage vocation à tester les théories (Eisenhardt, 1989; Shah, Corley, 2006).

Plusieurs techniques de collecte de données sont possibles (Shah, Corley, 2006). La forme de la question de recherche oriente la stratégie de recherche (Yin, 2003), p.5) : les approches historiques répondent à des questions du type pourquoi et comment, sans se focaliser sur des événements

contemporains ; et les études de cas cherchent à répondre à des questions du type pourquoi et comment, en se focalisant sur des événements contemporains. Pour répondre à la première partie de notre question de recherche, nous avons besoin de comprendre pourquoi des discontinuités technologiques passées n'ont pas conduit à un changement de phase d'une industrie. Nous allons demander à des experts de l'industrie concernée de répondre à cette question de façon rétrospective. Ces experts éclairent aussi en partie la deuxième partie de la question de recherche, en nous donnant leur perception sur les mécanismes qui pourraient aujourd'hui remettre en cause la logique dominante de l'industrie. Ceci nous permettra de mettre en évidence des thèmes que nous verrons en profondeur dans les études de cas. L'étude auprès des experts de l'industrie constitue donc une première approche, et répond principalement au « pourquoi » soulevé dans la question de recherche.

Pour compléter cette étude auprès des experts, nous étudions les archives de trois revues spécialisées destinées aux managers et chercheurs de l'industrie: *Nature Biotechnology*, *Journal of Commercial Biotechnology* et *Biotech & Finances*. *Nature Biotechnology* est une publication mensuelle internationale à comité de lecture. Elle apporte aux chercheurs en science de la vie des informations sur les entreprises, et aux managers une veille sur les dernières avancées scientifiques. *Journal of Commercial Biotechnology* est une revue trimestrielle internationale à comité de lecture qui se focalise sur les problématiques réglementaires, commerciales et légales concernant les entreprises de biotechnologies, de la biopharmacie, de l'agrochimie et de l'environnement. Nous recherchons dans ces deux revues tous les articles se rapportant à l'économie et à la gestion dans l'industrie des biomédicaments.

Biotech & Finances est une revue hebdomadaire destinée aux entreprises du secteur de la biopharmacie. Elle donne des informations sur l'actualité économique des biomédicaments, et a une base de données sur les entreprises de l'industrie. Nous extrayons de cette dernière revue le parcours de quelques entreprises pour mieux comprendre le fonctionnement de l'industrie. Ces trois revues spécialisées nous aideront principalement à mieux comprendre l'actualité économique de l'industrie, et compléter les données recueillies tout au long de notre recherche.

Pour répondre à la seconde partie de la question de recherche, au « comment » la logique dominante peut être remise en question, nous réalisons des études de cas d'entreprises. Les études de cas permettent de détecter, caractériser et décrire de nouvelles formes d'organisation (Eisenhardt, 1991) ; et considèrent des phénomènes dans leur contexte, plutôt qu'indépendamment de leur contexte. Les études de cas étant une méthode où l'interaction avec les praticiens est forte, et traitant de véritables situations managériales, elles sont une méthodologie idéale pour créer un savoir pertinent au niveau managérial (Amabile, Patterson *et al.*, 2001; Leonard-Barton, 1990). Cherchant à observer des mécanismes actuels de remise en cause de la logique dominante, nous observons des événements contemporains sur lesquels le chercheur n'a pas d'emprise. Yin (2003, p.7) recommande aussi dans ce cas-là une recherche par les études de cas, qui enrichissent une approche historique ou documentaire en ajoutant deux sources de preuves : l'observation directe des événements étudiés, et les entretiens avec des personnes impliquées dans ces événements.

Les études de cas sont faites en collectant et analysant plusieurs matériaux : des entretiens avec les dirigeants de l'entreprise, des documents internes (feuille de route stratégique, business plan, compte-rendu de réunions, etc.), et des documents externes (articles de presse spécialisée sur l'entreprise, rapports d'analystes financiers, etc.). Pour mettre en évidence les mécanismes de remise en cause de la logique dominante par les entreprises, nous allons étudier leurs business models. Les business models étant composés de ressources et compétences mobilisées suivant une structure organisationnelle particulière, dans le but de réaliser une proposition de valeur (Demil, Lecocq, 2010), ils révéleront si les entreprises essaient de créer et capturer de la valeur en dehors du cadre de la logique dominante.

Nous utilisons donc deux méthodologies complémentaires (figure 3) : une étude exploratoire auprès d'experts de l'industrie et une étude d'archives ; des études de cas approfondies d'entreprises de biotechnologies et de bioinformatique.

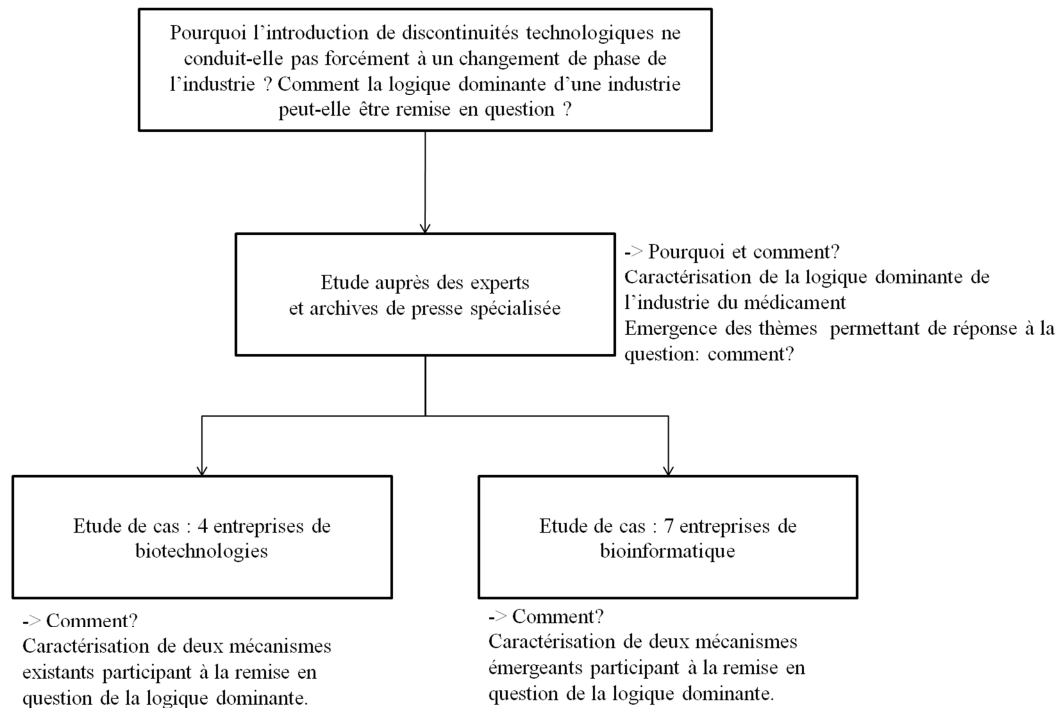


Figure 3 : Design de la recherche

2.3 SELECTION DES ETUDES DE CAS

Pour sélectionner les cas nous utilisons la méthode de Pettigrew, qui recommande de choisir des *polar types*, ou cas particuliers qui contredisent les modèles déjà étudiés (Pettigrew, 1990). Le business model de l'intégration totale est le modèle le plus répandu et conforme à la logique dominante dans l'industrie du médicament. Il est le plus largement étudié, tant dans sa structure (Fisker, Rutherford, 2002; Gassmann, Reepmeyer, 2005; Papadopoulos, 2000; Rothman, Kraft, 2006), que dans ses modes de coordination avec les autres acteurs (Danzon, Nicholson *et al.*, 2005; Dhanaraj, Parkhe, 2006; Gassmann, Reepmeyer, 2005; Lane, Probert, 2007; Laroia, Krishnan, 2005). Il a évolué d'un modèle tout intégré, avec la réalisation de toutes les étapes essentiellement

en interne, pendant l'âge d'or de la chimie ; à un modèle plus ouvert, où l'entreprise couvre la globalité des étapes, mais fait aussi appel à l'expertise de sous-traitants pour réaliser certaines parties de la recherche ou du développement. Nous avons donc cherché des petites entreprises de biopharmacie avec des business models alternatifs (différents de l'intégration totale), et qui jouent un rôle différent dans les réseaux. Quatre entreprises de biotechnologies et sept entreprises de bioinformatique répondant à ces critères ont accepté de faire partie de l'étude. Nous sommes dans la recherche d'une réplique théorique (Yin, 2003) : les cas sont sélectionnés dans l'attente de fournir des résultats différents, mais pour des raisons attendues. Nous cherchons des business models en contradiction avec la logique dominante, et continuons les études de cas jusqu'à saturation théorique. Les informations que les onze cas apportent sont renforcées par extension ou contraste (Eisenhardt, 1989; Eisenhardt, Graebner, 2007).

Les études de cas d'entreprises de biotechnologies sont le matériau empirique sur lequel nous basons notre analyse des modes de coordination (chapitre 4), et du management de portefeuille de business models⁴¹ (chapitre 5). Nous avons nous-même réalisé ces études de cas approfondies. Pour les compléter, nous utilisons les études de cas faites par Adrienne Kennard, dans le cadre de son mémoire de *Master in Business Administration* (Kennard, 2009), et de notre collaboration de recherche. Ses études de cas caractérisent les business models des entreprises de bioinformatique, en se basant sur la typologie de business models que nous avons développée, grâce aux études de cas

⁴¹ Pour publication, les études de cas ont été renommées : Therapeutics = OpteX ; Optix = OphSmart ; Vax = Emics et Zel Pharma = Betwin.

approfondies des entreprises de biotechnologies. Adrienne Kennard a ainsi utilisé une version de notre article paru dans *Long Range Planning*⁴², comme article central dans son mémoire, et a mobilisé la même méthodologie de recherche. La collecte et l'analyse des données sont donc similaires dans les onze études de cas.

2.4 SPECIFICITES DU CAS PX'THERAPEUTICS

Pour le cas PX'Therapeutics, la posture de recherche est différente: en tant que doctorante CIFRE dans l'entreprise, nous observons et analysons les différents business models de PX, tout en étant impliquée dans la conception de la stratégie et dans des projets de l'entreprise. Nous avons ainsi l'opportunité de réaliser une étude de cas longitudinale en observation participante. Cette méthode a l'avantage de donner accès à plus d'informations, mais a l'inconvénient de potentiellement introduire des biais (Yin, 2003, p. 94) : le chercheur peut avoir tendance à devenir un *supporter* de l'organisation ou du groupe étudié, ou son rôle de participant peut prendre le pas sur son rôle d'observateur. Durant les trois années passées dans l'entreprise, notre implication a été très soutenue pendant les deux premières années. Puis nous avons été moins proche du terrain lors de la troisième année, afin de prendre du recul. Enfin, la quatrième année de thèse a été entièrement externe à l'entreprise, pour mettre de la distance entre notre terrain d'étude et le développement de nos contributions théoriques. Notre proximité avec le terrain a donc évolué tout au long des quatre années de la thèse.

⁴² Sabatier V., Mangematin M., Rousselle T., Business Model Portfolio: Adding value and positioning on the value chain of the European Biopharmaceutical Industry, *Working Paper presented at Cass Business School's workshop*, 15/12/2008.

Le format CIFRE de la thèse est aussi présent dans la manière dont nous avons interagi avec nos superviseurs. Nous avons rencontré chaque mois notre directeur de thèse pour qu'il commente l'avancement de nos travaux et nous accompagne sur la partie théorique. Chaque semaine, nous avons échangé avec Tristan Rousselle sur l'avancement pratique de la thèse, et sur les projets que nous conduisions dans l'entreprise. Tous les trois mois, Vincent Mangematin, Tristan Rousselle et nous-mêmes, nous sommes réunis pour discuter du sujet et de son évolution. Ces réunions communes nous ont permis de partager une même vision du sujet, et de faire évoluer la thèse en fonction de la pertinence managériale et de la rigueur académique, comme cela est exigé par le format CIFRE d'une thèse de doctorat d'Université.

3. COLLECTE DES DONNÉES

3.1 ETUDE AUPRES DES EXPERTS ET EXTRAITS D'ARCHIVES

L'objectif de l'étude auprès des experts et l'extrait d'archives est de caractériser la logique dominante de l'industrie. Seize entretiens exploratoires avec des experts de l'industrie du médicament ont été réalisés. Ces entretiens ont eu pour sujets l'approche historique de l'industrie du médicament, les grands enjeux actuels et les scénarios de développement de l'industrie (voir guide d'entretien dans l'encart 1). Nous avons réalisé ces entretiens en 2007 et en 2008.

PARTIE 1 : PRESENTATION

Présentation de l'étude.

Quel est votre parcours professionnel?

Quelle est la formation du répondant, depuis combien de temps travaille-t-il dans l'industrie du médicament, quels postes a-t-il occupés et dans quelles organisations.

PARTIE 2 : EVOLUTION PASSEE DE L'INDUSTRIE

Pourriez-vous placer les acteurs principaux du secteur sur la chaîne de valeur du médicament avant et après l'émergence des biotechnologies? (*nous donnons aux répondants une feuille avec la chaîne de valeur dessinée, ils la complètent*).

Quelles sont pour vous les *success story* d'entreprise du secteur ? Pourquoi est-ce une *success story* ?

Que pensez-vous de cette affirmation : dans les biotechnologies il y a aujourd'hui trois business models : le business model produit, la plateforme technologique et l'hybride ?

Quels sont aujourd'hui les grands enjeux de l'industrie du médicament?

PARTIE 3 : EVOLUTION FUTURE DE L'INDUSTRIE

Comment anticipez-vous l'évolution du business model FIPCO⁴³ ?

Quels sont les nouveaux business models que vous percevez dans les entreprises de biotechnologies, de pharmacie, ou de bioinformatique ?

Comment voyez-vous l'industrie du médicament dans trente ans ?

Conclusion de l'entretien et remerciements.

Encart 1 : Guide d'entretien pour l'étude expert

Les experts sont choisis en fonction de leur appartenance à des organisations différentes, et ils représentent la diversité de l'industrie⁴⁴: petites entreprises, grandes entreprises pôle de compétitivité, laboratoires de recherche académique et ministères (détaillé en tableau 2).

⁴³ Le terme FIPCO désigne le business model de l'intégration totale, terme consacré dans l'industrie du médicament pour faire référence à Fully Integrated Pharmaceutical Company.

⁴⁴ Le chapitre 3 fait état de 22 experts, les experts supplémentaires ayant été interrogés par Adrienne Kennard avec un focus sur la bioinformatique dans l'industrie du médicament en 2009. La liste complète est présentée en annexe 2.

Expert	Organisation	Fonction
1	Entreprise	Vice président d'une grande entreprise internationale de biotechnologies.
2	Pôle de compétitivité	Directeur scientifique d'un pôle de compétitivité mondial.
3	Laboratoire académique	Directeur de recherche en immunologie.
4	Ministère public	Directeur de l'unité pharmacie du ministère de l'économie et des finances (France).
5	Laboratoire semi-public	Directeur associé d'un laboratoire de recherche en économie de la santé.
6	Entreprise	Créateur et dirigeant d'une start-up en nanobiotechnologies
7	Entreprise/laboratoire	Directeur de recherche d'un laboratoire public et fondateur directeur d'une entreprise de services en biotechnologies.
8	Entreprise/Hôpital	Informaticien et fondateur d'une entreprise de bioinformatique.
9	Entreprise	Fondateur et dirigeant d'une PME de biotechnologies.
10	Entreprise	Fondateur et dirigeant d'une PME de biotechnologies.
11	Entreprise	Consultant senior spécialisé en biotechnologies, CEO d'une PME de biotechnologies
12	Entreprise	Directeur scientifique d'une entreprise de biotechnologies.
13	Entreprise	Fondateur et directeur scientifique d'une entreprise de biotechnologies
14	Entreprise	Directeur opérationnel d'une entreprise de biotechnologies
15	Entreprise	Directeur financier d'une entreprise de biotechnologies
16	Entreprise	Directeur financier d'une entreprise de biotechnologies

Tableau 2: Liste des fonctions et des organisations des experts interrogés

Concernant les archives des revues spécialisées, nous avons consulté chaque article se rapportant aux acteurs de l'industrie et à la manière dont les entreprises créent et capturent de la valeur (voir annexe 3 pour un exemple des informations recueillies). Pour mieux comprendre les enjeux auxquels sont confrontées les entreprises, nous avons retracé l'évolution de dix entreprises choisies au hasard (voir exemple dans l'encart 2).

TAKEDA

Takeda est une société mondiale basée sur la recherche ciblant principalement les produits pharmaceutique. C'est la plus importante entreprise pharmaceutique du Japon.

En 2006 Santhera lui concède une licence exclusive de marketing sur l'Europe et la Suisse pour le produit SNT-MC17 en développement.

En 2007 elle acquiert Paradigm Therapeutics, entreprise créée en 1999 par des chercheurs de l'université de Cambridge. Elle prend en charge les ventes de Omacro en Asie, médicament à base d'oméga-3 indiqué en première ligne pour le traitement de l'hypertriglycéridémie développé par Pronova, entreprise de Biopharmacie norvégienne.

Début 2008 Takeda signe un accord avec Faust, entreprise de biotechnologies strasbourgeoise. Le deal est qualifié d'«early stage» car l'accord prévoit le développement d'une plateforme technologique par Faust pour identifier de nouveaux candidats médicaments qui ciblent les récepteurs couplés aux protéines G sélectionnés par Takeda. Faust interviendra exclusivement sur les étapes amont, Takeda reprendra les molécules à différents stages selon leurs indications et les marchés qu'elles couvrent.

Sources: Biotech & Finances n°311, 316, 349, 358, 371, communiqués de presses dans la base de données BF du 13/03/2007 et du 06/11/2007.

Encart 2 : Exemple du suivi d'une entreprise à travers les archives.

3.2 COLLECTE DES DONNEES DANS LES ETUDES DE CAS

La première phase de collecte des données est constituée d'un entretien de « prise de contact », avec au moins un des fondateurs de l'entreprise (cf encart 3, guide d'entretien). Cet entretien est réalisé avec les deux fondateurs pour PX, les trois pour Emics, un sur deux pour OphSmart et un sur deux pour Zel Pharma. Les questions sont assez générales, et nous demandons aux répondants d'expliquer les activités de l'entreprise, sa création, son histoire, et les projets en cours. Nous assurons aux fondateurs et aux dirigeants un haut niveau de confidentialité, et ceux-ci acceptent de nous remettre des documents internes pour étude. Ces premiers entretiens durent une heure à deux heures, et les fondateurs nous font visiter l'entreprise pour nous montrer les installations et expliquer la dimension technique des activités.

PARTIE 1 : PRESENTATION

Présentation de la thèse. Présentation des tenants et aboutissants de l'étude de cas.
 Quel est votre parcours professionnel ?

PARTIE 2 : CREATION DE L'ENTREPRISE

Comment l'entreprise a-t-elle été créée ?
 Quels sont les grands événements de l'entreprise depuis sa création ?
 Quelle est la vocation de l'entreprise aujourd'hui ?
 Comment l'entreprise est-elle financée ?

PARTIE 3 : LES BUSINESS MODELS DE L'ENTREPRISE

Quelles sont les activités de l'entreprise ?
 Quelles sont les ressources et les compétences de l'entreprise ?
 Qui sont les clients ? Que leur offrez-vous ?
 Qui sont les partenaires et les fournisseurs ?
 Quels sont les processus créateurs de valeur pour votre entreprise ?
Conclusion de l'entretien. Remerciements.

Encart 3 : Guide de l'entretien de prise de contact

Puis, pendant un mois, nous étudions les documents internes, et comparons les informations avec celles recueillies dans la presse spécialisée de l'industrie. Nous revenons pour une seconde phase de collecte de données, et rencontrons en entretien individuel le directeur général, le directeur scientifique, et le directeur financier. Les guides d'entretiens sont spécifiques à chaque fonction (exemple du guide d'entretien du directeur général d'Emics dans l'encart 4), mais tous visent à caractériser le ou les business models de l'entreprise, les modes de coordination, et l'évolution prévue du ou des business models de l'entreprise. Les entretiens durent une heure et sont enregistrés. Deux répondants ont préféré ne pas être enregistrés et nous avons pris des notes. Les moments de visite en entreprise sont aussi l'occasion d'échanges informels, qui n'ont pas trace dans les enregistrements, mais dès que nous finissons les visites nous retranscrivons toutes les informations supplémentaires dans un format audio. Les données ont été collectées pour ces études de cas de juin 2007 à juin 2008.

INTRODUCTION

Depuis combien de temps travaillez-vous dans l'industrie de la biopharmacie ? Dans quelles entreprises et quelles fonctions avez-vous connues et eues avant Emics ?

PARTIE 1 : ACTUALITES DE L'ENTREPRISE

Dans la presse l'entreprise annonce un round de 7 millions d'euros. Comment ces fonds seront-ils employés ?

Comment s'organisent les essais de phase I annoncés ?

PARTIE 2 : BUSINESS MODELS DE L'ENTREPRISE

Pourquoi avez-vous choisi ce mode de fonctionnement en virtuel pour l'entreprise ?

Quels sont les processus créateurs de valeur pour l'entreprise ?

Comment capturez-vous la valeur que l'entreprise crée ?

Quels sont les avantages du fonctionnement en entreprise virtuelle ?

Quels sont les inconvénients ?

PARTIE 3 : RESEAUX

Réseau de l'entreprise pour le développement du vaccin

Regardez le schéma suivant, issu de documents internes et des informations que j'ai trouvées ailleurs. Tous les partenaires sont-ils présents et bien positionnés ?

Quelles sont vos relations avec les différents partenaires ?

Quelle différence faites-vous entre partenaire et fournisseur ?

Comment êtes-vous rentré en contact avec eux ? Les connaissiez-vous avant ?

Quelle est votre fréquence de contact avec eux ?

Les fournisseurs sont-ils en relation avec d'autres fournisseurs de votre réseau pour votre projet ? Et hors de votre projet ?

Les partenaires sont-ils en contact avec d'autres membres du réseau pour votre projet ?

Et hors de votre projet ?

Etes-vous toujours l'intermédiaire entre les différents membres du réseau ?

Les fournisseurs vous donnent-ils seulement les informations finales ou connaissez-vous toutes les étapes par lesquelles ils sont passés pour aboutir au résultat ?

Conclusion de l'entretien et remerciements.

Encart 4 : Guide d'entretien pour la seconde phase d'entretiens, ici avec

le directeur général d'Emics.

4. ANALYSE DES DONNÉES**4.1 ETUDE AUPRES DES EXPERTS ET EXTRAITS D'ARCHIVES**

L'étude auprès des experts et les extraits d'archives permettent de retracer des histoires d'entreprises, et de faire apparaître la logique dominante de l'industrie. La logique dominante ayant été définie plus haut comme un cadre

d'analyse partagé par les acteurs de l'industrie, nous regroupons les informations sous plusieurs thèmes. Ces thèmes doivent permettre de décrire les règles du jeu de l'industrie, c'est-à-dire comment les entreprises gagnent de l'argent, comment elles interagissent entre elles, et comment sont organisées les différentes étapes menant de la recherche au produit final. C'est pourquoi nous décrivons la logique dominante selon: les grands types de propositions de valeur faites aux clients, les réseaux et leur orchestration, et la structure de la chaîne de valeur. Nous extrayons des entretiens les verbatim des experts selon chacun des thèmes. L'analyse des données permettant de caractériser la logique dominante est présentée dans le chapitre trois.

Cette logique dominante conditionne les composants des business models des entreprises en donnant un cadre conceptuel de création et de capture de valeur. Pour notre analyse, nous utilisons comme composants d'un business model ceux proposés par Demil et Lecocq (Demil, Lecocq, 2010). Ces trois composants sont :

- Les ressources et compétences : les ressources peuvent provenir de marchés externes ou être développées par l'entreprise; les compétences font référence au savoir et capacités développés individuellement ou collectivement par les managers ;
- La structure organisationnelle : elle peut dépasser les limites de la firme en faisant appel à d'autres organisations pour compléter et exploiter les ressources. Les auteurs regroupent chaîne de valeur interne et réseau de valeur dans ce composant.
- La proposition de valeur délivrée au client : elle peut être sous

forme de produit ou de service.

Pour chaque composant du business model, le tableau 3 montre le cadre établi par la logique dominante de l'industrie du médicament.

Ressources et compétences	Toutes les ressources et compétences nécessaires à la découverte et au développement d'un médicament sont très rarement réunies en une seule firme : les entreprises sont comme des îlots d'expertise isolés qu'il faut connecter (Pisano, 2006). « aujourd'hui les entreprises de biotechnologies sont très spécialisées » (expert 7) ; « les clients des entreprises de service à façon sont les grandes groupes pharma et les autres biotechs » (expert 8) ; « Vous pouvez trouver à travers le monde entier pour n'importe quel problème une entreprise qui peut répondre à votre demande technologiquement spécifique » (expert 2) ; « It would be too expensive, if not impossible, to realize every step by ourselves » (expert 1).
Structure organisationnelle	Les entreprises font parties de réseaux pour pouvoir mettre en commun les ressources et compétences car la chaîne de valeur de l'industrie est très fragmentée (Arora, Gambardella, 1994a). Ces réseaux sont généralement orchestrés par les grandes entreprises qui rassemblent les ressources, décident du partage de la valeur capturée, et protègent le réseau de comportements opportunistes (Dhanaraj, Parkhe, 2006). Maîtrisant la fin de la chaîne de valeur externe, elle contrôle les atouts complémentaires spécialisés (Teece, 1986), ce qui leur permet de capturer une grande part de la valeur créée. “We have to ally with large pharmaceutical companies because we are not able to do the phase II and III trials for our vaccine” (expert 11); “c'est une grande entreprise qui orchestre le consortium dont nous faisons partie” (expert 13); “Small biotechs have to ally with larger companies or sell their products after phase I because they do not have the competences to do it by themselves” (expert 9).
Proposition de valeur	La proposition de valeur se base essentiellement sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments destinés à des pathologies touchant de larges populations dans les pays développés : elle est centrée sur le produit. Pour réaliser cette proposition de valeur principale, beaucoup d'entreprises se positionnent comme fournisseur de service des entreprises développant des médicaments. “All this business is about drug development” (expert 6); “the dream of every single biotech is to become public and integrated” (expert 15); “Providing a service for drug development companies is our main source of revenues” (expert 16).

Tableau 3: Cadre général donné par la logique dominante, dans lequel les entreprises conçoivent leurs business models.

Parce que nous cherchons à voir quels mécanismes pourraient potentiellement conduire à un changement de l'industrie, nous interrogeons les experts sur les scénarios possibles de développement de l'industrie. Nous avons ainsi relevé plusieurs scénarios autour des nanobiotechnologies, de la médecine personnalisée, de la prise d'importance des pôles de compétitivité, des business models de rupture, d'une transformation vers une industrie du bien-être, de la relocalisation des firmes dans les pays en voie de développement, de la prise de pouvoir par les patients, par l'évolution du remboursement des médicaments. Cela nous permet d'avoir des premières pistes sur les mécanismes qui pourraient déclencher un changement de phase de l'industrie.

4.2 ANALYSE DES ETUDES DE CAS

Pour chaque entreprise, nous caractérisons le ou les business models (voir exemple dans l'encart 5). Pour cela, nous codons les données à partir des entretiens retranscrits, enregistrés, ou pris sous forme de notes ; ainsi que les données internes et externes aux entreprises selon les trois composants d'un business models proposés par Demil et Lecocq (Demil, Lecocq, 2010).

La caractérisation des business models des entreprises de biotechnologies et de bioinformatique constitue un premier niveau de résultats. Ces business models sont présentés dans le chapitre trois et le chapitre cinq. Les données recueillies sont plus riches que celles montrées dans les articles. L'annexe 4 donne un exemple de l'ensemble des données collectées pour un cas d'entreprise de biotechnologies (le même type de données est recueilli pour

toutes les entreprises et cette monographie est transformée ici en cas pédagogique). L'annexe 5 montre un exemple de traitement des données que nous avons effectué avec les entreprises de bioinformatique.

BUSINESS MODEL DES ACTIVITES VIRUTELLES (étude de cas Emics)

PRESENTATION DU BUSINESS MODEL

Ce business model consiste à utiliser un réseau de partenaires et de fournisseurs pour réaliser les différentes étapes du développement de candidats-vaccins. L'entreprise espère réaliser le développement plus vite et à moindre coût pour satisfaire ses actionnaires et les patients.

RESSOURCES ET COMPETENCES MOBILISEES

Les ressources sont externes à l'entreprise, sauf les ressources financières. La compétence mise en œuvre réside dans la capacité à mobiliser un large réseau d'experts par les dirigeants, et la direction scientifique du projet homogène malgré l'intervention de nombreux acteurs épars.

STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

Un réseau de partenaires et de fournisseurs est mobilisé pour réaliser le développement des candidats-vaccins. Ce réseau est essentiellement composé de PME de biotechnologies et de pharmacie.

PROPOSITION DE VALEUR

Développement plus rapide qu'un développement traditionnel d'un candidat-vaccin et à moindre coût⁴⁵.

Encart 5: Exemple de caractérisation d'un business models⁴⁶

Ce premier niveau de résultat décrit les faits observés. Nous cherchons ensuite à confronter faits et théorie, en utilisant la théorie pour tenter d'expliquer les faits (Gioia, Chittipeddi, 1991; Van Maanen, 1979). C'est ainsi que nous pouvons mettre en évidence les mécanismes divergents au niveau des business models des entreprises, par rapport à la logique dominante. Nous comparons d'abord chaque composant de business model avec les composants attendus dans la logique dominante (le tableau 4 donne deux exemples du processus suivi).

⁴⁵ La proposition de valeur faite au client est un vaccin développé théoriquement plus vite, et pour les actionnaires ce vaccin est théoriquement moins coûteux grâce à ce business model basé sur l'externalisation.

⁴⁶ Business model présenté dans le chapitre cinq.

		Ressources et compétences	Structure organisationnelle	Proposition de valeur
Entreprise de bioinformatique 1	Logiciel en tant que service	Inadéquation: l'entreprise adresse un second marché (les biotechnologies agricoles) avec la même proposition de valeur.	Adéquation	Adéquation
	Plateforme technologique	Adéquation	Inadéquation: L'entreprise prend un rôle plus central dans le réseau.	Adéquation
Entreprise de bioinformatique 5	Collaboration pour la découverte	Adéquation	Inadéquation: la firme prend un rôle plus central dans le réseau et s'allie avec une grande entreprise extérieure à l'industrie du médicament.	Inadéquation: promotion d'une approche service pour le client final.
	Plateforme technologique collaborative	Inadéquation: l'entreprise adresse l'industrie du médicament et du diagnostic avec les mêmes services.	Inadéquation: la firme prend un rôle plus central dans les réseaux.	Adéquation

Tableau 4: Exemple de comparaison des business models observés par rapport à la logique dominante décrite.

Puis nous comparons ensuite ces mécanismes aux apports théoriques (tableau 5).

Mécanisme	Théorie
Position centrale dans les réseaux	Concept de hub firm : Dhanaraj et Parke (2006)
Portefeuille de business models	Evolution des business models : Voelpel (2004), Demil et Lecocq (2010)
Discontinuités technologiques	Tripsas (1997), Tushman et Anderson (1986), Abernathy et Clark (1985)
Nouvelles alliances	Bayus et Agarwal (2007), Tushman et Rosenkopf (1992)

Tableau 5 : Rapprochements entre mécanismes et théorie

Cette étape fait émerger quatre mécanismes de remise en question de la logique dominante. Cela précise et discrimine les grands thèmes issus de l'étude auprès des experts, que nous reformulons en quatre grands mécanismes :

- L'émergence de nouvelles discontinuités technologiques basées sur des propositions de valeur centrées sur le service plutôt que sur un produit (chapitre trois),
- La prise de position plus centrale dans les réseaux par les petites et moyennes entreprises de biotechnologies et de bioinformatique (chapitre quatre),
- L'émergence d'alliances avec de grandes entreprises diversifiées provenant d'autres industries (chapitre trois),
- La création de portefeuilles de business models pour avoir assuré la viabilité de l'entreprise à moyen terme et son développement à long terme, en proposant des business models alternatifs à la logique dominante (chapitre 5).

La figure 4 représente le processus d'analyse des données.

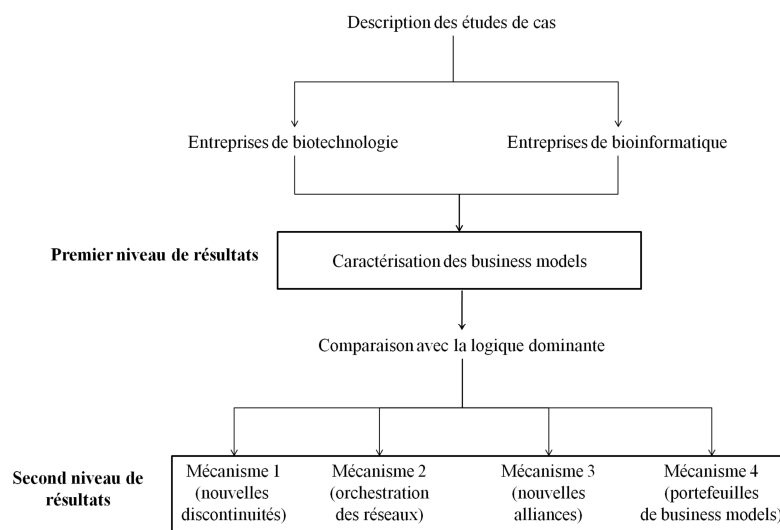


Figure 4 : Représentation du processus d'analyse des données des études de cas

5. REPRESENTATION DES DONNEES ET LEUR UTILISATION DANS LES TROIS ARTICLES DE LA THESE

L'étude auprès des experts et les extraits d'archives ont permis de décrire la logique dominante de l'industrie, détaillée dans le chapitre suivant. Cela a également permis de décrire un scénario sur le futur de l'industrie du médicament, publié dans le rapport 2008 de l'Office de Prospective en Santé de Sciences Po Paris.

Concernant l'analyse des études de cas sous l'angle des réseaux et des modes de coordination, nous dressons une cartographie des acteurs impliqués dans le réseau d'innovation dans lequel l'entreprise évolue. Nous analysons la position de l'entreprise dans ce réseau (centrale, périphérique, intermédiaire), les flux d'informations, et le partage de la valeur créée entre les membres du réseau. Nous représentons ceci par dans des schémas (chapitre quatre).

Concernant la représentation des résultats de l'analyse des études de cas sous l'angle des portefeuilles de business models, nous considérons pour chaque business model le niveau de promesses et le niveau d'interdépendances avec d'autres organisations, que nous confrontons dans une perspective de développement à moyen terme et à long terme. Les données sont représentées sous forme de tableaux décrivant les portefeuilles de business models dans le chapitre cinq de la thèse.

Concernant la représentation de l'analyse des business models des entreprises de bioinformatique, les résultats sont représentés sous forme de tableau dans le chapitre trois de la thèse. Les représentations par des tableaux et

des graphiques dans les études de cas multiples permettent de montrer les liens entre les données empiriques et les arguments théoriques développés dans les articles (Eisenhardt, Graebner, 2007).

Le second niveau de résultats, obtenu en comparant les business models à la logique dominante et en confrontant ces business models à la théorie sur le cycle de vie des industries, met en évidence quatre mécanismes de remise en question de la logique dominante. Deux de ces mécanismes sont déjà existants et caractérisés par les études de cas approfondies: les modes alternatifs d'orchestration de réseaux par les petites entreprises (chapitre 4); et le management de portefeuilles de business models (chapitre 5) pour remettre en question la logique de création et de capture de valeur. Les deux autres mécanismes sont émergents : de nouvelles discontinuités technologiques basées sur des propositions de valeurs offrant des services aux patients, et les alliances avec de grandes entreprises d'autres industries cherchant à se diversifier (chapitre 3). La figure 5 résume où sont représentés ces résultats dans la thèse.

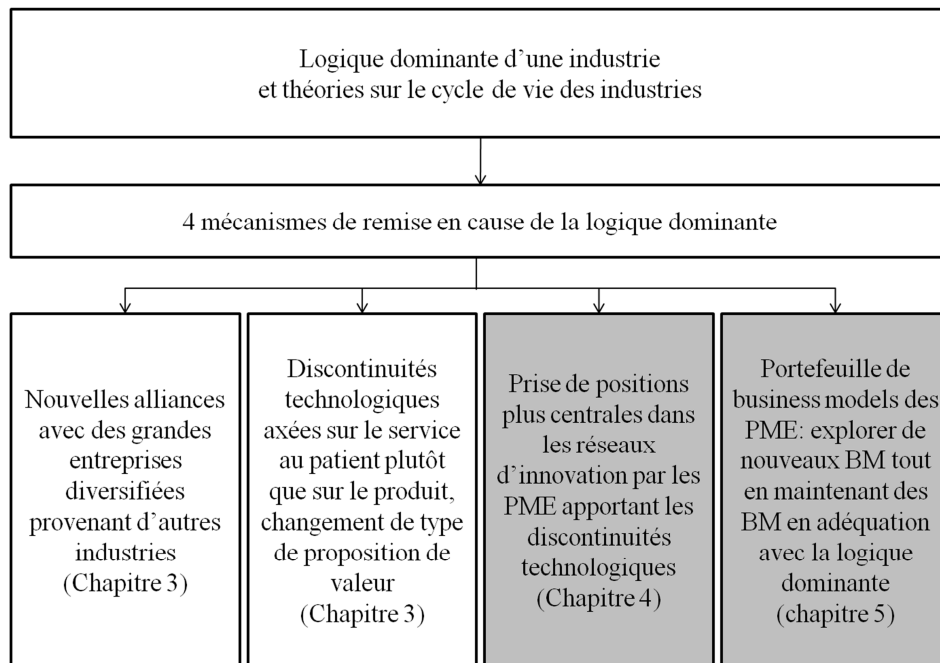


Figure 5 : Localisation dans la thèse des mécanismes mis en évidence

6. RIGUEUR DE LA RECHERCHE

Les entretiens auprès des experts ont été réalisés jusqu'à atteindre la saturation théorique (Eisenhardt, 1989; Glaser, Strauss, 1967). Les derniers entretiens ne font pas émerger de nouveaux thèmes en sus de ceux révélés par les entretiens précédents. Nous avons confronté notre description de la logique dominante aux praticiens de l'industrie, et avons soumis également ce travail à discussion auprès de la communauté de chercheurs en sciences de gestion (tableau 6). Nous avons aussi veillé à documenter les informations obtenues lors des entretiens avec des articles des revues spécialisées de l'industrie du médicament.

Concernant les études de cas, leur multiplicité renforce la robustesse de la recherche (Eisenhardt, 1989). Nous avons également utilisé différents types de

données (entretiens, documents internes et documents externes) pour vérifier l'exactitude des informations utilisées. L'étude de cas longitudinale faite à PX'Therapeutics favorise également la robustesse : les études longitudinales permettent d'avoir une meilleure vision de l'évolution des mécanismes dans le temps ; et en complément d'autres études de cas, une étude longitudinale renforce la validité de la recherche (Leonard-Barton, 1990). Nous avons ainsi validé la rigueur de nos études de cas par les sources multiples de données, et amélioré la richesse de notre recherche par notre étude longitudinale.

Dans chaque étape de notre processus de recherche, nous avons présenté nos résultats à deux communautés : nos pairs en sciences de gestion, et les praticiens de l'industrie du médicament (tableau 6). Concernant la recherche en science de gestion, nous avons participé à des conférences (EGOS, Conference on Virtual Enterprises, séminaires de recherche de la Cass Business School, séminaires de recherche conjoints PACTE-IEPG-GEM⁴⁷) où nous avons présenté et discuté nos papiers de recherche. Nous avons soumis les trois chapitres suivants de la thèse ; et à ce jour le chapitre trois a été soumis à la revue *Technological Forecasting and Social Change* (après avoir été présenté à la conférence COMS en août 2010), le chapitre quatre est paru dans la revue *Production Planning & Control* (volume 21, numéro 2, mars 2010), et le chapitre cinq est paru dans la revue *Long Range Planning* (volume 43, numéro 2-3, mai 2010). Concernant les praticiens de l'industrie du médicament, nous avons présenté nos résultats dans des conférences (Eurobio, Biotuesdays organisés par le Lyon Biopôle, Journées des Sciences à Poitiers) et avons été

⁴⁷ Pacte est une unité mixte de recherche CNRS/Institut d'Etudes Politiques de Grenoble/Université Pierre Mendès France/Université Joseph Fourier (UMR 5194) ; IEPG : Institut d'Etudes Politiques de Grenoble ; GEM : Grenoble Ecole de Management.

invitée à présenter notre typologie des business models à la conférence annuelle de la *Drug Information Association* à San Diego en 2009. Nous avons aussi été lauréate du concours organisé par le Forum Mondial pour la Santé et la revue scientifique *The Lancet*. Chaque étape de la thèse a donc été validée auprès des deux communautés.

Résultat	Communauté des praticiens : validation de la pertinence	Communauté des chercheurs en sciences de gestion : validation de la rigueur
Caractérisation de la logique dominante	Présentation Eurobio (2008) Article Nanobiotechnologies 2025 (Eds Sciences Po, 2008)	Workshop EGOS (2008) Conférence COMS (2010)
Caractérisation des réseaux d'innovation des petites entreprises	Présentation Eurobio (2008)	Conférence Virtual Enterprises (2008) Séminaire Frontières Croisées (2008) Article Production Planning and Control (2010)
Caractérisation des business models	Présentation BioTuesday (2009) Publication The Lancet et Global Forum for Health Research	Séminaire Cass Business School (2008)
Portefeuilles de business models comme outil de la stratégie	Présentation Drug Information Association (2009) Article dans Biofutur (2011) Chapitre d'ouvrage Rethinking Business Models (2011)	Séminaire Judge Business School (2008) Article Long Range Planning (2010)
Caractérisation des mécanismes pouvant déclencher un changement de logique dominante	Présentation Journées de la Sciences (2009) Présentation NanoBioMed (2011)	Conférence COMS (2010) Article Technological Forecasting and Social Change (soumis fin 2010)

Tableau 6: Présentation des résultats aux deux communautés, praticiens

et chercheurs en sciences de gestion.

7. RESUME ET REPRESENTATION GENERALE DU PROCESSUS DE LA RECHERCHE

Pour répondre à notre problématique : « Pourquoi l'introduction de discontinuités technologiques ne conduit-elle pas forcément à un changement de phase de l'industrie ? Comment la logique dominante d'une industrie peut-elle être remise en question ? », nous avons suivi une approche qualitative, dans

laquelle nous avons utilisé plusieurs méthodes de recherche : une étude exploratoire auprès d'experts de l'industrie, une analyse d'archives de presse spécialisées, et des études de cas d'entreprises de biotechnologies et de bioinformatique. Ce processus de recherche est représenté par la figure 6.

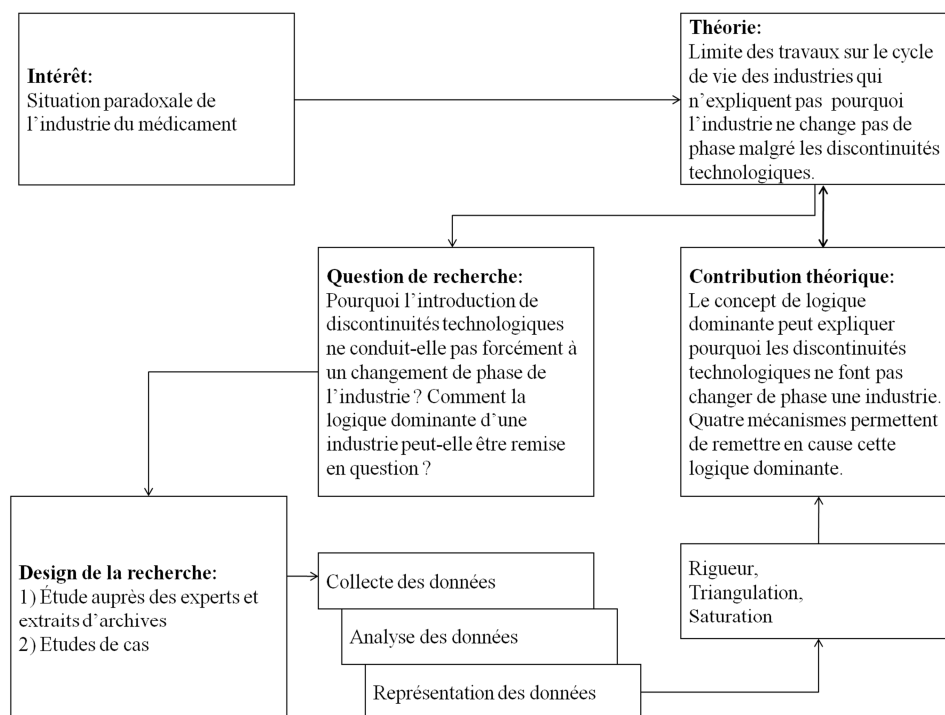


Figure 6 : Processus de recherche utilisé dans la thèse⁴⁸

Nous avons caractérisé la logique dominante de l'industrie du médicament, et les business models des entreprises étudiées. Ces premiers résultats, confrontés aux théories sur le cycle de vie des industries, nous permettent d'identifier quatre mécanismes de remise en question de la logique dominante. Parmi ces quatre mécanismes, deux sont existants, et deux sont en

⁴⁸ Schéma adapté du cours de méthodologie qualitative de V. Mangematin, Grenoble Ecole de Management, 2010

émergence. Nous allons maintenant détailler nos recherches sur la logique dominante d'une industrie, et les mécanismes de remise en question de cette logique dominante, dans les trois chapitres suivants.

CHAPTER THREE: CHALLENGING A
DOMINANT INDUSTRY LOGIC:
TECHNOLOGICAL DISCONTINUITIES
AND DISRUPTIVE BUSINESS MODELS IN
THE DRUG INDUSTRY

COHERENCE DE L'ARTICLE DANS LA THESE

Ce chapitre élabore le cadre théorique global de la thèse : nous présentons et discutons le concept de logique dominante. Pour cela, nous utilisons les travaux de Kuhn, Bettis et Prahalad (Bettis, Prahalad, 1995; Kuhn, 1962; Prahalad, Bettis, 1986). Ce concept de logique dominante constituera notre première contribution aux théories sur le cycle de vie des industries, en complétant les travaux portant sur la transformation des industries de hautes technologies.

Ce chapitre, en utilisant les sept études de cas d'entreprises de bioinformatique, nous permet aussi de révéler deux des quatre mécanismes déclencheurs du changement de la logique dominante. Premièrement, des discontinuités technologiques peuvent transformer profondément le type de propositions de valeur dans une industrie. Cela conduirait à la reconfiguration de la chaîne de valeur, à l'entrée de nouveaux acteurs, à l'émergence de nouveaux business models, et à de nouveaux types de réseaux. Deuxièmement, des nouvelles alliances entre jeunes acteurs de l'industrie et grandes entreprises diversifiées, provenant d'autres industries, peuvent remettre en question la spécificité des actifs complémentaires. Cela conduirait à un changement profond de la manière dont la valeur capturée est répartie entre les différents acteurs de l'industrie. Ces deux mécanismes sont émergents dans l'industrie du médicament.

RESUME

En analysant les évolutions récentes de l'industrie du médicament, cet article cherche à identifier les déclencheurs du changement de la logique dominante d'une industrie. Nous définissons la logique dominante comme schéma général de création et de capture de valeur, partagé par les acteurs de l'industrie. Les innovations conduisant à des discontinuités technologiques sont une condition nécessaire, mais pas suffisante, à la rupture de cette logique dominante. L'émergence de nouveaux business models remet en cause la chaîne de valeur existante de l'industrie, et les relations entre les différents acteurs. Cet article suggère que dans des industries matures, les business models tendent à rentrer dans la logique dominante de l'industrie lorsque l'incertitude technologique est forte, et ce malgré les discontinuités technologiques. La chaîne de valeur reste alors inchangée. Mais tandis que les nouvelles technologies évoluent, et que l'incertitude diminue, des business models de rupture vont émerger, et entrer en contradiction avec la logique dominante de l'industrie. Ceci peut conduire à la réorganisation de la chaîne de valeur, en particulier si ces nouveaux business models impliquent des entreprises diversifiées en tant que nouveaux entrants.

Mots clés : logique dominante, business model, cycle de vie d'une industrie, industrie du médicament, discontinuités technologiques.

ABSTRACT

Based on an analysis of recent changes in the drug industry, this paper seeks to identify which are the triggers of change in an industry's dominant logic, defined as the general scheme of value creation and capture shared by its actors. Breakthrough innovations leading to technological discontinuities are a necessary, but not sufficient, condition for the disruption of such dominant logics. The emergence of new business models questions an industry's existing value chain and the relations between its actors. This article suggests that, in mature industries experiencing strong discontinuities and when technological uncertainty is high, business models will tend to fit into the dominant logic of the industry and value chains will remain unchanged. But, as the new technologies evolve and uncertainty decreases, *disruptive* business models will emerge and challenge dominant industry logics and reshape established value chains, especially if they involve new and diversifying players joining the industry.

Keywords: dominant logic, business model, industry life cycle, drug industry, technological discontinuities.

INTRODUCTION

The drug industry – which is composed of many different market competitors – is an interesting case for study because of its apparent paradoxes. Surprisingly, although biotechnologies and bioinformatics both brought (thirty and ten years ago respectively) strong technological disruptions to the traditional ways of discovering and developing drugs, these disruptive discontinuities seem so far to have only reinforced the positions of industry incumbents. The overall logic of the industry has not really changed: neither the ways it does business, nor the ways in which diseases are prevented or cured have changed substantially. The most profitable companies integrate the major proportions of their drug discovery and commercialization, but while drug discovery, development and delivery have been improved, the diagnostic and curative approaches are still mostly dissociated (Hopkins, Martin *et al.*, 2007).

Scholars (Hill, Rothaermel, 2003; Rothaermel, 2002; Rothaermel, Hill, 2005) have generally argued that technological discontinuities lead to industry shake-outs and may nullify incumbents' competitive advantages. An emblematic case was that of digital photography (Benner, 2002; Munir, Phillips, 2005), where the introduction of technological discontinuities disrupted the dominant logic of the entire photographic industry and led to the reshaping of its value chain – defined as “*the linked set of value-creating activities all the way through from basic raw material sources for component suppliers to the ultimate end-use product delivered into the final consumer's hands*” (Govindarajan, Gupta, 2001).

This value chain reshaping allowed new competitors to enter the industry and introduce new ways to both create and capture value.

Bettis and Prahalad (1986, 1995) define the dominant logic of an industry as a general scheme of value creation and value capture shared by its actors, within which managers conceive their individual firm's strategy and design their specific business models. When defining a strategy, it is crucial to understand the dominant logic of the industry and how it may change over time. When a mature industry is destabilized by technological discontinuities, what triggers the disruption of its dominant logic, and how do such logics change? The aim of this article is to understand the engines that drive industry logic evolution and to propose a complement to current theories – which consider technological discontinuities as the main trigger for the evolution of the industry logics – with the concept of business model innovation. Business model innovation can equally well disrupt an industry's dominant logic, but how and why do new business models emerge?

The pharmaceutical industry has experienced several waves of technological discontinuities, any of which could have potentially led to the emergence of a new industry logic. In this paper, we analyze the triggers of the evolution of a dominant logic by interviewing industry experts and analyzing the business models of new entrants. Our findings may explain the boom, bust and recovery of biotechnology and bioinformatics entrepreneurship – promising technologies that encouraged stakeholders to believe in drug industry revolutions. But, entrepreneurial firms failed to deliver the expected financial and scientific performances because they found it difficult to fit their business

models into the then existing industry-level dominant logic. Now, however, young entrepreneurial entrants are testing new business models and the promise of their new technologies is being renewed.

The first part of the article explains the concepts of dominant industry logic and of firm business model, and it provides insights on discontinuities in mature industries from industry lifecycle theory. The second part describes the data collection and analysis methods used to understand the dominant logic of the drug industry and the business models of bioinformatics companies. The third part presents the triggers for change in the dominant industry logic. Lastly, we discuss our findings and the links between industry evolution and business model innovation.

1. THEORETICAL FOUNDATIONS

1.1 THE DOMINANT LOGIC OF AN INDUSTRY

Prahalad and Bettis (1986; 1995) have drawn on Kuhn's work on the notion of a paradigm – a way of defining and managing the world and a basis of action in that world (Kuhn, 1962). *“The dominant logic is the way firms conceptualize and make critical resource allocation decisions – be it in technologies, product development, distribution, advertising, or in human resource management”* (Prahalad, Bettis, 1986). They originally developed the concept of the dominant logic at the firm level, first with a diversification-driven organizational change approach, and then an environmental-driven one (Bettis, Prahalad, 1995). Actors evolving in the same industry develop similar mental

maps of the industry, and the dominant industry-level logic can be seen as a *“mindset or a world or conceptualization of the business and administrative tools to accomplish goals and make decisions in that business”* (Prahalad, Bettis, 1986). Phaal *et al.* (Phaal, O'Sullivan *et al.*, 2010) identify three components of a dominant logic: *value context*, *value creation* and *value capture*. The value context is the industrial landscape within which opportunities for creating and capturing value occur; value creation refers to *“the competences and capabilities used by organizations to generate products and services”*; while value capture is *“the mechanisms and processes used by organizations to appropriate value through delivering products and services”* (p7, Phaal *et al.*, *ibid.*). A dominant logic is a shared and accepted way of defining and doing business in an industry by its actors and *“is stored via schemas and hence can be thought of as a structure”* (Prahalad and Bettis, *ibid.*). It provides a general framework within which industry firms conceive what their customers want and on how to best serve them, and thus – depending on what opportunities they detect – design their strategies and business models.

1.2 BUSINESS MODELS

The business model concept comes from practitioners of the late 1990s and is a hot topic in research today. The distinction between strategy and business model has been a point of debate. Casadesus-Masanell and Ricart explain that *“strategy refers to the choice of business models through which the firm will compete in a marketplace”* (Casadesus-Masanell, Ricart, 2010, p 196), while Teece argues that business models translate leaders' anticipations: *“a*

business model reflects management's hypothesis about what customers want, how they want it, and how an enterprise can best meet those needs, and get paid for doing so" (Teece, 2010). In his definition, a business model is organized around the hypothesis of what customers want, and so the unit of analysis of a business model is its value proposal. Demil and Lecocq also argue that a business model refers to the articulation between different areas of a firm's activity designed to produce a value proposition to customers (Demil, Lecocq, 2010).

Within one specific industry, several different value propositions may coexist, each of which may dictate the use of different business models based on services or products offered by firms at different steps of the value chain of the industry. Managers' changing perceptions of their firm's opportunities will influence the continuous evolution of its business models, and firms may manage a portfolio of contrasting business models to manage their risk, expected revenues and time to market more effectively (Sabatier, Mangematin *et al.*, 2010a). The renewal and transformation of business models depends on concrete leadership actions including anticipating the future of the industry (Doz, Kosonen, 2010). Industry logics and business models are thus closely related and these *anticipations* are formed from within the managers' mindsets that stem from their readings of the industry's dominant logic. However, discontinuities may render their anticipations inaccurate and thus sow the seeds for the emergence of new and more effective business models.

1.3 TECHNOLOGICAL AND BUSINESS DISCONTINUITIES

Technological discontinuities and disruptive innovations have been identified as major triggers of changes in fast-evolving industries (Anand, Oriani *et al.*, 2010; Benner, 2010; Taylor, Helfat, 2009), and their effects have been well documented by industry life cycle theorists such as Klepper (Klepper, 1997) and Utterback (Utterback, Abernathy, 1975). Synthesizing contributions from technology management literature, evolutionary economics and organization ecology, Agarwal and Tripsas (Agarwal, Tripsas, 2008) distinguished three stages of evolution – emergence/growth, shake out and maturity – and identified the technological changes that drive firm performance and trigger industry evolution at each stage.

As industries and their technologies evolve, the mature industry stage is characterized by competition between incumbents, low firm entry and exit rates, and incremental innovations. At this stage, value chains can profitably be disintegrated, allowing greater specialization of inputs and outputs and leading to improved efficiency and greater speed to market (Feldman, 2000; Herrigel, 1993; Storper, 1997). The introduction of radical innovations may either speed the transition from maturity into decline, or it may fuel a new cycle back to an emergent stage (Afuah, Utterback, 1997; Agarwal, Tripsas, 2008). In the case of technological discontinuities, when new entrants are trying to create and dominate nascent markets (Santos, Eisenhardt, 2009) incumbents must avoid resource and routine rigidities (Gilbert, 1995). Both incumbents and new entrants will attempt to correctly identify the most strategically valuable competencies within the industry (Gambardella, McGahan, 2010), and the value

propositions that align best with what customers find – or will find – valuable (Agarwal, Bayus, 2002).

While the literature on industry life cycles underlines the importance of technology as a trigger for industry evolution, the paradox that can be observed in the drug industry questions that theory. Technological discontinuities have appeared to be necessary, but not sufficient, conditions to trigger disruption of the dominant logic of the industry. Business model innovation is required to challenge existing logic and to modify value creation and value appropriation. Other triggers – beyond technological discontinuities – are needed to drive evolution in the drug industry, and we suggest that it is when discontinuities trigger business model innovations that the industry's logic evolves.

2. THE DRUG INDUSTRY: DOMINANT LOGIC AND BUSINESS MODELS

To explore the interplay between industry logics and business models, we first mobilized experts to map out the evolution of the drug industry, i.e. to characterize its anticipations and trajectories. These industry evolutions and their triggers are important signals for strategists as they anticipate changes and prepare to invest. We then conducted case studies of seven companies to explore how business models in bioinformatics, one of the more recent waves of technological discontinuities, are setting the stage for the evolution of drug industry logics.

2.1 DESCRIBING THE DOMINANT LOGIC OF THE DRUG INDUSTRY: EXPERT STUDY

To characterize and understand the drug industry's dominant logic we interviewed twenty-two experts who were selected as representing its diversity. They included managers of pharmaceutical, biotechnology and bioinformatics companies, researchers in academic laboratories, politicians, and leaders of world competitive clusters (see list in appendix 2). We first asked them to focus on the industry's present situation (Which businesses appear to be more profitable? How do companies interact together? What are the drivers of the industry?), and then on its historical evolution (How have new entrants inserted themselves into the value chain? How did biotechnology change in the industry? What have bioinformatics changed?). In addition, we asked them to build scenarios to describe possible drug industry futures. Lastly, we completed this overview by monitoring scientific and economical issues in the drug industry.

Our experts described the industry's dominant logic as having three general characteristics: strong orientation towards product innovations; extensive use of networks and alliances; and value chain stability. These resulted from the three main successive drug industry activities of drug discovery and development, process optimization, and orchestration and recombination of knowledge (Sabatier, Mangematin *et al.*, 2010a).

- The pharmaceutical industry has always been based on product discovery, development and commercialization: *"This business is all about*

finding the most promising drugs” (expert 9); *“Discovery is the heart of our business”* (expert 16); *“Investors are generally focusing on drug candidates - this is what they find valuable”* (expert 22). Since its origins in the late 19th century, the industry has experienced successive waves of scientific progress starting from the development and gradual acceptance of the germ theory of disease at the turn of the century, and then accelerating during the chemotherapeutic revolution of the 1930s and 1940s where pharmaceutical companies rapidly industrialized drug discovery and development and managed the entire drug value chain. In the 1940s and 1950s progress in virology, and then in microbial biochemistry and enzymology, provided the basis for a new style of targeted pharmaceutical research and development (Galambos, Sturchio, 1998). The pharmaceutical companies have developed the industry on the basis of discovering, developing and commercializing drugs for mass markets. Today, the industry’s leaders and most profitable companies – such as Pfizer, Roche holdings, Sanofi-Aventis, Novartis or Amgen – base their business models on integrating all of these value chain activities (Datamonitor, 2010b). This product focus also reflects the industry focus on curing or preventing diseases with drugs or vaccines targeting virus, bacteria, metabolic dysfunction, etc. But while the curative and preventive approaches to treatment are handled by drug industry actors, the diagnostics field remains technologically, and from a business point of view, separate. A major part of biotechnology⁴⁹ and bioinformatics⁵⁰

⁴⁹ Scientific discoveries in life sciences led to the emergence of modern biotechnology in the late 1970s. The term ‘biotechnology’ embraces many different technologies: recombinant vaccines, recombinant proteins, interferon, etc.

⁵⁰ Bioinformatics was born in 1990 with the advent of the Human Genome Project. The project aimed to identify all the genes in human DNA, to determine the sequence of the 3 billion chemical base pairs that make it up, store this information in databases and improve tools for analyzing the data. This advance catalyzed the drug industry in its race to find new drugs and led to the emergence of many bioinformatics companies. Bioinformatics provide the means of managing and analyzing floods of data using statistical methods and

applications concerns the discovery of drugs and these technologies have introduced new research techniques (for example, the rational drug design and genetic engineering tools) and computer programs to generate endless potential combinations of chemical and biological drug candidates.

- Networks and alliances have become much more extensively used in the drug industry since the emergence of biotechnology companies. Biotechnology brought big technological discontinuities in product and process innovation because it profoundly altered the heuristic of drug discovery which allowed many new technologies for drug discovery and development to appear (Hopkins, Martin *et al.*, 2007). During the emergence of biotechnology, new entrants were mainly start-ups founded by scientists from universities and laboratories (Ebers, Powell, 2007) who were engaged in bridging upstream academic research, venture capital and large firms (Rothaermel, 2001a). Alliances became an essential way for the large companies to access such innovation and for the innovators to access markets (Rothaermel, 2000). These generally involved large companies positioning their smaller innovative collaborators at the beginning of their value chains (Rothaermel, 2001b). Today such network orchestration is seen as one of the drug industry's three main activities: *"Firms need to be able to collaborate upstream and downstream, with small or large companies"* (expert 17); *"Networks are orchestrated by large*

technology, so bioinformatics products are generally combinations of software, databases and services which enable the efficient exploitation of data to find key functional information to be used to understand how genes and proteins work together in interconnected networks. Bioinformatic knowledge is applied to improve the drug discovery process. For this reason, bioinformatics are becoming an essential element in biotechnology and pharmaceutical companies' drug discovery processes. As in the biotech situation, new entrants in this field have been mainly start-ups founded by scientists from universities and laboratories (see Kennard A. 2009. Business models in the bioinformatics industry. *MBA Thesis, Grenoble Graduate School of Business*).

firms that know how to manage the whole drug development” (expert 12). Networks are necessary to bring together all the dispersed resources necessary for the whole drug discovery and development process (Powell, Koput *et al.*, 1996). But, even though the discovery process has been transformed by biotechnology tools and by bioinformatics, it is still typically orchestrated by large firms (Dhanaraj, Parkhe, 2006). The business model employed by fully integrated large firms has evolved into a model of full integration of both their internal and external competencies, with network orchestration as one of their particular competences (Gassmann, Reepmeyer, 2005).

- The stability of the value chain is strong because of the fragmentation of the innovative work, the power of intellectual property rights, and the regulations exerted by governmental agencies. The innovative effort can be seen as being divided between different actors along the value chain (Arora, Gambardella, 1994a). In particular, the nature of biotechnologies’ innovation processes requires the mobilization of complementary knowledge from different disciplines, as well as research and marketing expertise from different actors (Powell, *ibid.*). Because of the complexity of the drug development and commercialization route – and because many of its steps can be achieved separately – the fragmentation of the work has created opportunities for specialized companies who have developed competences, capabilities and knowledge in very specific technological and scientific sectors of the drug development path: *“because of the complexity of the process, there are opportunities for many companies in the development of specific technologies”*

(expert 5); “*A technological solution developed in a lab can easily become the base for the creation of a company that can become a supplier to drug developers*” (expert 2). The expertise of these specialized firms is the basis of their value proposal to their customers – the large companies doing, or orchestrating, drug development. All these businesses are, effectively, part of a general processes optimization activity.

Since the cost of drug discovery, development and commercialization may reach more than \$1B USD and take ten to fifteen years (DiMasi, Grabowski, 2007; DiMasi, Hansen *et al.*, 2003), intellectual property rights are used throughout the drug industry to protect discoveries, technologies and products. The drug industry has often come under attack because of its willingness to defend and maintain the high returns from its IP rights, even if this stance is unfavorable to the needs of developing countries (De George, 2005). The value chain is also highly regulated by governmental agencies, like the Food and Drug Administration in the US and the European Medicines Agency, which require candidate drugs to follow a strict development path and fulfill all regulatory demands. These agencies are involved in how companies perform R&D and manage the whole drug development route (Milne, 2006), seeking to normalize and control the conformity of the whole process (Hill, Johnson, 2004) and to deliver marketing authorization at its conclusion. The many regulatory requirements involved – which are embedded into larger systems of healthcare, private insurance and state regulation in developed

countries – constrain the speed of drug development and have strong cost implications for developing companies (DiMasi, Grabowski, 2007).

As a general value creation and capture scheme, the dominant logic of the drug industry is product-based, and its value chain fragmented but highly regulated, enabling many small and medium actors to focus on process innovation and the realization of particular parts of the chain. Alliances and networks are essential for drug discovery, development and commercialization, and are generally orchestrated by large companies which hold the central position in these networks. When considering the future of the pharmaceutical industry, Lilico argues that its highly regulated nature leads to isomorphic and conservative behaviors and strategies (Lilico, 2006) which tend to reinforce its dominant logic. The technological discontinuities brought to the industry by biotechnology and bioinformatics have reinforced the place of incumbents: large pharmaceutical companies have learned to integrate a sufficient amount of the new technologies to remain at the center of the networks, and thus still controlling market access.

2.2 EMERGING BUSINESS MODELS AS A SEED OF INDUSTRY LOGICS EVOLUTION

The expert study gave us a general picture of drug industry logics, and to complete this macro-level view of evolutionary trends, we now focus on the emerging business models in bioinformatics which may trigger further dominant logic evolution and analyze them to understand how these companies are anticipating their future customer needs. Focusing on the micro-level of infra-

firm business models, we identify those which hold the seeds of dominant logic disruption in the drug industry. Observing complex on-going social phenomena in a real life context can reveal how firms propose innovative business models (Eisenhardt, 1989). Our case-firms' business models describe how they design their value proposition for customers, and thus how they create and capture value. As new value propositions emerge, we identify how companies organize to realize them, and how they expect to capture the value they create. We can then see to what extent these emerging value propositions are likely to reinforce or to challenge the dominant logic – whether SMEs will still ally with large biopharmaceutical firms in networks and alliances orchestrated by the large players, or whether the value chain will be changed.

Bio-informatics, as one of the latest waves of technological discontinuities in biotechnology, seems a particularly suitable context in which to analyze emerging business models, given that such changes will be on-going as bioinformatics ventures have yet to take off worldwide. We studied multiple companies, representing a range of new technologies, in order to draw the most accurate conclusions: *“a major insight is to consider multiple cases as one would consider multiple experiments”* (Yin, 2003). Our cases are chosen to reveal alternative ways to do business outside the dominant logic, with the aim of detecting emerging patterns that contradict the existing norms.

Searching for business model innovation, we selected seven companies that are bringing new technologies to the drug industry, and thus potentially leading to new markets. Additional criteria for inclusion were that the companies must be young (less than fifteen years old) and must have been in business for at

least four years to ensure sufficient information, but also to eliminate companies and business models that, while apparently novel or promising, have not yet been tested and therefore cannot be considered as representative (for general company characteristics, see appendix 6).

To understand our case companies' business models, we first interviewed each CEO, CSO and CFO separately using semi-structured interviews focused on the design of the business models as seen from the point of view of their responsibilities, and then compared these results with internal documents: annual reports, roadmaps, project descriptions etc.. Next, we collected information about each firm from scientific research journals, business journals, newspapers, trade magazines and specialized information databases in order to build a detailed description of their business models. Following Miles and Huberman, our analysis comprised three main steps – within-case analysis, data reduction and cross-case analysis (Miles, Huberman, 1994). Data from each case were analyzed separately to gain a general picture of the company, its portfolio of business models and its evolution since inception. Each business model was then summarized in a one-page description and sent to the interviewees, with discussion and corrections following where necessary. In order to identify both correspondences with, and differences from, the dominant logic, we followed Eisenhardt's recommendations in selecting dimensions and then looked for both within-group similarities and between-group differences (Eisenhardt, 1989). As expected (see Sabatier *et al.*, 2010), we found companies were running several business models simultaneously: among our seven case companies we found four business models types: software as a service, platform

technology, bundling and collaborative discovery (see Table 7 for brief descriptions).

Table 7: Brief descriptions of bioinformatics case companies' four business models

Business Model	Description	Companies
Software as a service	Value proposition: Enterprise solutions, consulting services and software to help with data management, sequence analysis, target identification, lead identification and optimization, drug development and formulation. Value capture: Fees from subscriptions to enterprise solutions and scientific operating platform and for consultancy services. Possible additional revenues from IP rights to software components.	1 and 6
Platform technology	Value proposition: Innovative software and databases to improve drug discovery and development, development of new diagnostic kits, cosmetic research; custom consultancy services and software and database design. Value capture: Customers pay upon sale of software and database licenses and analysis services.	1,2,3 and 4
Bundling	Value proposition: Providing a higher value software package for the customer through integration of its software into complementary software offer of a larger, well-established company. Value capture: A percentage of the revenues from the sales of the products into which its software is integrated.	4
Collaborative discovery	Value proposition: Collaboration with drug and diagnostics companies for discovery of new candidates through customization of in-house platforms to meet specifically defined customer goals. Value capture: In the short term, the company is paid fees for services, but later receives royalties and revenue-sharing payments if the drug reaches the market.	5 and 7

These four business models were specifically adapted in each company. The *software as a service* business model was modified by company 1 to create more value by addressing both the drug and the agricultural biotechnology industries, while company 6 used the same business model to address the aerospace industry and consumer products it also allied with a large computer company to develop what the experts describe as a 'global care solution', again under the same value proposal.

The *platform technology* business model is one that all the sample firms deployed at their inception, but that later evolved according to the position taken by the firms in their networks. Thus, companies 1, 2, 3 and 4 tried to gain more central roles and greater control over the drug discovery and development process by bringing extra value – in terms of technology and drug-candidates – and asking for greater rewards for their intellectual property. Company 5 has already taken the central role in a drug development network. We also noted that company 2 addresses the drug, agricultural biotechnology and diagnostics industries with the same value proposal, and that company 3 uses the same value proposal to address both the drug and agricultural biotechnology industries.

The *bundling* business model (used by company 4), contradicts the dominant industry logic in terms of how the company accesses its clients, i.e. by presenting itself as an essential partner rather than a supplier. The company is at the center of innovation networks developing new products, and allies with large firms from the IT, diagnostics, and laboratory equipment sectors.

Using the *collaborative discovery* business model, companies 5 and 7 ally with large diagnostics industry firms to propose innovative products, with company 5 taking a more central role in its network architecture. The partnership and joint R&D aspects of these alliances are significant in terms of business model innovation since they require new approaches to collaboration and property rights ownership where partners are involved with patients in designing one-off personalized or group-specific treatments.

3. RESULTS: TRIGGERS FOR INDUSTRY DISRUPTION

Both experts and managers of the studied companies agree that technological discontinuities have a great impact on products and processes, but that they do not disrupt the dominant logic *per se*. The interviewees and our business model analysis suggest three main triggers that change the industry logics: transformations in healthcare philosophies, (personalized medicine, nanobiotechnology, theranostics, and systems biology); new patterns of collaboration; and the collapse of previous patterns of orchestration and integration.

3.1 NEW HEALTHCARE PHILOSOPHIES

An opinion repeated often in our expert views was that, in the long run, as technologies emerge and converge, they are leading us towards a more holistic healthcare industry. New approaches to healthcare – such as personalized medicine, nanobiotechnology, theranostics, or systems biology – are opening new business opportunities that build on new ways to address patients' needs and that provide physicians and hospitals with new therapeutic principles. *Personalized medicine* is a way to cure diseases that is no longer based on standardized products, but on molecular biology techniques which will allow specific molecules to be adapted to specific patients: in other words, analyzing the genetic profile and molecular characteristics of the patient thereby enabling the design of adapted treatments and new modes of delivery. Personalized medicine promises to improve both the efficacy and safety of the medical treatment received by each patient: “*with this kind of approach, a*

doctor will be able to choose the best adapted treatment, at the lowest levels of toxicity for his[or her] patients. But it requires the integration of biomolecular tests upstream in the drug development value chain” (expert 4). This approach would radically reshape the value chain, and likely bring the cost of treatments to patients, governments and private insurers back into question, along with the issue of value capture for companies: “in personalized medicine, the value is no longer in the product, but in the service” (expert 15).

Nanobiotechnology, defined as the applications of nanotechnologies in the life sciences (Briquet-Laugier, Ott, 2006), promises improvements in diagnostics and drug delivery, particularly in the quantity and toxicity of drugs injected into patients, etc. It offers the promise of a convergent approach that can merge diagnosis, treatment and monitoring: “Nanobiotechnology could help the development of healthcare at home: for example it could help the elderly to stay at home. We could follow their health with an implanted chip that detects physiological variations and sends messages to equipment in their room, and alarms to a virtual team of doctors, if necessary. It could even activate the appropriate medicine automatically” (expert 6).

The *theranostics* approach can be defined as highly specific tests for diagnosing the disease, but which then merges a therapeutic approach (to curing the disease) with a diagnostic approach (predicting the pattern of disease development and so adjusting treatment). The monitoring of the patient’s response to therapy allows physicians to administer the most appropriate and adjusted treatment regimen (Amir-Aslani *et al.*, 2010). *“The promises of*

theranostics are renewed now we made a lot of progress in diagnostics” (expert 10).

The *systems biology* approach is quite recent and one that aims to describe and predict the functioning of living systems from the knowledge of their components and inter-relationships, as a result of both experience and modeling (Roux, Xavier, 2007). By integrating, analyzing and combining all the information revealed by recent advances in genomic, transcriptomic and proteomic approaches, it promises a holistic approach to treatment: “*with systems biology we can take into account the impact of a drug on the target but also its impact on the whole system*” (expert 8).

The experts underline the importance of the technological developments, and stress that their convergence is a key to future healthcare developments. The advances in biotechnology, bioinformatics and nanotechnology are raising great hopes, because all three have now reached a favorable technological level that will contribute to their convergence (Thomas, Acuna-Narvaez, 2005). The emerging business models, especially “software as a service” and “bundling” represent seeds of change for the dominant industry logic. The shift from products to services transforms products into commodities, where the added value element is created by the bioinformatics companies’ ability to match treatments with genetic profiles. Our case studies reveal that the new healthcare philosophies are largely being implemented by small dedicated firms who, in partnership with large companies from *outside* the established pharmaceutical industry, are trying to promote a more holistic approach to prevention, diagnostics and therapy. This entry of incumbents from different

industries is likely to provide a strong trigger to change the dominant drug industry logics.

3.2 NEW PATTERNS OF COLLABORATION

The position of a company within the whole industry value chain will strongly influence its value capture process. Small biotechnology companies – and bioinformatics firms – focus on early stages of the value chain and on generating product and process innovations. The dominant industry logic does not favor entrepreneurial entrants' value capture opportunities since incumbents control the end of the value chain and benefit from their central positions within networks (Rothaermel, Hill, 2005; Teece, 1986). Thus, although biotechnology and bioinformatics companies create value with the new drug candidates and new technologies they bring to the chain, their rents remain low (Durand, Bruyaka *et al.*, 2008). While these small companies may apply for patents, they cannot expect large royalties when selling their drug candidates at early development stages since it is the buyers who take on the risk of drug failure: *“bioinformatics companies are creating thousands of potential drug candidates with informatics programs. However, they will never get royalties from the final product”* (expert 21); *“when we buy a drug candidate, we have to consider that it may fail, even during the final clinical trials”* (expert 8). For those drugs reaching the market, it is the companies which realize the clinical trials and fulfill the regulations that will ultimately capture the maximum value; this is why the dominant logic favors the large companies who have fully integrated the drug value chain and have developed their products with a mix of internal and

external competences. However, in the new vision of the drug industry, the zones of value capture may change due to the switch from a product to service logic (personalized medicine, theranostics) and because the balance of power will change as larger firms and incumbents from other sectors (diagnostics, electronics, IT, etc) enter the drug industry. The industry will no longer be organized just by the large pharmaceutical companies with a host of small firms bridging industry and academia. Their domination will be challenged by the entry of outside incumbents who will explore and exploit the opportunities opened by new healthcare philosophies.

Another force has its finger on this trigger – the unmet needs of developing and emerging countries. Seeking drugs and treatments at affordable costs, they are searching for alternative ways to fulfill these needs, questioning intellectual property rights policies (De George, 2005), and calling for more generic drugs: *“some developing countries are re-engineering drugs or vaccines in order to produce them cheaper and exempt from IP rights”* (expert 13). These countries are promoting drugs and diagnostics simultaneously with the result that, for example, cheap point-of-care solutions are almost on the market. *“It is possible to develop a small test, for \$US0.3, which can tell you, in the middle of nowhere, if a patient has one of the 30 diseases you are screening. Developing countries are not the only ones to call for less costly drugs and treatments, private insurers in developed countries are also searching for ways to cut the cost of healthcare. They are starting to take interest in the drug development process, and trying to intervene upstream in its value chain”* (expert 3).

3.3 ORCHESTRATION OR INTEGRATION

Another trigger for industry logic change that our study reveals is the emergence of new networks. Small firms – our experts also call them ‘virtual companies’ – are beginning to coordinate whole networks to discover, develop and commercialize drugs, orchestrating parts (or even all) of the drug development and commercialization route: “*small companies, with teams of five, can develop drugs from research to clinical trials*” (expert 10). Given the complexity of this task, these virtual companies need to have a strong scientific team to lead the development: “*it requires an excellent chief scientific director who understands the whole process*” (expert 8). But this industry logic development shows that small firms are acquiring the competence of network orchestration which, until recently, has been the territory of large firms (Sabatier, Mangematin *et al.*, 2010b; Weisenfeld, Reeves *et al.*, 2001). This trigger is also linked to a new and different vision of the future drug industry, one where these small virtual firms are seeking other alliance partners than the traditional large biopharmaceutical companies, and creating networks of SMEs which also include companies from outside the industry: “*it is not easy, but not impossible, for a small company to orchestrate a network in which there is a large incumbent. Virtual companies can create networks of small biotech firms, but may also need to find external partners*” (expert 6). So these small firms, in their search for new partners and new ways to do business, are opening the door to large diversifying entrants.

The final disruptive trigger in this category is the emergence of production capacities worldwide, especially in India and China. The end of the

patent protection period for some established drug products, and the emergence of low cost generic drugs, are challenging existing pharmaceutical firms, which are facing a lack of innovativeness. They appear to be challenged from both sides – small firms that are destabilizing and redesigning the drug value chain, and large low-cost companies that are turning drugs into commodities.

Table 8 sums up the main mechanisms. The case studies show that firms are challenging the dominant industry logic with new business models that are disruptive in how they ally with other players, that propose a more holistic approach to healthcare, that design new value chains which redistribute the value created from IP rights, give SMEs more central roles in networks, and which help large diversifying entrants enter the industry. The triggers identified by our expert commentators are ‘made flesh’ in the form of new firm business models, which are summarized in the right-hand column.

Table 8: Triggers for change in dominant logic and challenging business models

	Triggers for change in dominant logic	Challenging business models
New health care philosophies	Personalized medicine Nanobiotechnology Theranostics Systems biology	New alliances with large diversifying companies. Shift from product to service logic: drug is a commodity; service is where value is captured. New value chain, upsetting established one.
New collaboration patterns	Entry of new players from other industries Developing countries searching for new ways to innovate, Private insurances trying to lower the cost of drugs.	Large diversifying companies as new entrants. Redistribution of rewards of IP rights.
Orchestration / integration	Innovation networks orchestrated by virtual firms rather than large firms.	Young entrants taking more central roles in their alliances with large companies from other industries.

A new vision of the drug industry is already materializing in the activities of these small companies. Companies 5 and 6 are already involved, respectively, in theranostics and systems biology projects within alliances with actors external to the established industry. The proximity of bioinformatics to software technologies facilitates these new collaborative patterns, as does the convergence of their technologies (as in biochips⁵¹, for example). Recent progress in molecular biology, genetic engineering, genomics and post genomics fields has generated a great deal of data that needs to be extracted, processed, and integrated. For the moment, these alliances have not led to products being brought to the market, but some projects are progressing well in their development. Other projects are promoting diagnostic and drug services as substitutes to existing products, which confirms the notion of emerging and converging technologies acting as triggers for new value proposals. The fact that the new industry entrants are very different from their predecessors may mark the *moment-of-shift* in the dominant logic. This shift also suggests big changes in how value is captured. Because of its focus on service rather than drugs, in the new holistic treatment approach, the drug becomes the commodity and the service the value proposal. In effect, these new approaches redesign the value chain, placing the patient at the center of the process.

⁵¹ Biochips can take different forms (DNA Microarray, protein chips, etc) and have *in silico* or *in vivo* applications to aid diagnosis or to release drugs in the body. Biochips require very recent technological developments from biotechnologies and bioinformatics, as well as knowledge in the science of micro-miniaturization from the semi-conductor industry (see for example Levine, P.M., 2009, Active CMOS biochips for electrochemical assays, PhD dissertation, Columbia University, 3388415).

Such new patterns of collaboration transform the traditional balance between value creation and value capture. New entrants from other industries are proposing new approaches to drug discovery, development and commercialization that are no longer based on the specific complementary assets developed by the pharmaceutical industry incumbents. These moves question the incumbents established appropriation mechanisms and, indeed, their whole market position and power. The realization of these new business models could change how clinical trials are carried out, as well as how such new services are commercialized thus making the capacity to manage the final steps of the drug value chain no longer a complementary asset specific to incumbent pharmaceuticals. This change would lead to the renegotiation of the comparative power of the various value-chain actors, thereby opening the chance for a new value creation/capture balance. And this new balance can already be seen operating within bioinformatics companies that now claim more value from their innovations: as we saw with company 7, the design of a holistic approach with a partner helps the innovating firms gain more royalties from the final product, and their partners less, but both capture value from delivering the service to patients.

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

As bioinformatics companies manage the information systems that are key to value creation, they gain network centrality and their status changes from that of supplier to that of network leader, orchestrating the different participants

of the new value chain. Six of the seven companies we analyze are playing this kind of central role as orchestrator and manager of network information flows, which allows them to take increased control over the whole product/service development, and thus to capture more value.

Orchestration of the value chain, power and complementary assets represent different ways in which large network players can secure value appropriation, and this is revealed as the key to understanding the evolution of the industry's dominant logic. When technological discontinuities enable change at the technological level and facilitate the entry of new players, new business models emerge which transform the dominant logic.

4.1 DISCONTINUITIES, APPROPRIATION AND DOMINANT LOGIC

Even when they are introducing breakthrough technologies, entrants coming into a new industry have to conform to its dominant logic at first: their business models have to fit within its established value chain and match existing clients' and suppliers' expectations. New entrants have to define a specific value proposition for the existing players within the industry which reinforces its dominant logic. Thus, new entrants into the drug industry have typically found business opportunities by complementing incumbents' needs and by allying with them in networks orchestrated by large biopharmaceutical companies.

Incumbents' control of complementary assets has hitherto protected them against the disruption of first biotechnology and now bioinformatics companies. Incumbents have also been able to integrate the new knowledge,

both internally via mergers and acquisitions of biotechnology and bioinformatics companies, and externally through collaborative agreements through which they have acquired the knowledge they need. So, established pharmaceutical firms have remained able to orchestrate and manage external competencies on a routine basis, and technological discontinuities introduced by new entrants are included within their orchestration patterns, and thus within their value chains. In other words, the disruptive nature of new technologies does not automatically change an industry's dominant logic – the challenge comes later, when business models evolve and when small firms can ally with new, or existing, actors that promote a different set of complementary assets.

When technological discontinuities are introduced into an existing industry, they are confronted by an existing industrial organization, given market relationships, specifically developed assets, and stable and predictable collaboration patterns. Technological discontinuities change the dominant industry logics when they usher in different business models that modify asset specificities. New business models that are contingent on new technologies will create new dependency ties and reshape collaboration patterns, and will thus change player's appropriation strategies, modifying the mix between intellectual property rights, asset specificity and bilateral collaboration. Even if a breakthrough technology is involved, as long as technology is integrated within the existing value chain, it does not alter the balance of power between actors or the established appropriation modes: but when one of these components is affected, dominant industry logics may be challenged.

4.2 NEW BUSINESS MODELS AS CHALLENGES TO THE DOMINANT LOGIC

When studying other industries, it becomes clear that when new business models are introduced they challenge dominant industry logics. In the music industry, the development of technologies such as high-speed broadband internet access and powerful scientific software has made digital content and information and its delivery increasingly ubiquitous (Wunsch-Vincent, Vickery, 2004). As long as new entrants are small entrepreneurial firms, incumbents can maintain the dominant logic of their industries for a while, but when the technology is mature enough to be accepted and well diffused, new business models emerge. Low property rights will speed up technology adoption and diffusion: in the music and photographic industries, dematerialization – the change from materials like CDs or negatives to digital media – and the absence or weakness of property rights over digital contents decreased the power of intellectual property rights, and value capture mechanisms changed from being based (mainly) on products to being based on services around the products. In the photographic industry, all the established property rights over films and developing equipment based on silver photography were rendered obsolete by the new digital technology. In addition to their proximity with informatics, the progress in biotechnology and bioinformatics also favors the dematerialization of the drug industry with these creating opportunities for new business models to match customers' anticipations and thus challenging existing dominant logics.

When large diversifying entrants enter (from the mobile phone industry, for example), dominant industry logics are disrupted by completely new business models, just as the iTunes business model disrupted the music

industry status quo. In the drug industry, the dominant logic has created tensions at the value capture level, where recent young biotechnology and bioinformatics entrants have not been able to capture as much value as they think they create. Their response (deliberate or not) has been to use new technological approaches to seek a better equilibrium (described here as the vision of the future drug industry), in particular by allying with large diversifying entrants from the IT and diagnostics industries. The switch from a product to a service logic has a strong transformative impact on the supply side (for both the established drug industry and the new entrants) and on the demand side (in offering new preventive and curative cares). By reshaping the value chain, creating new alliances and offering new value proposals, young entrants are re-negotiating the way they create and capture value.

Business models innovation seems to follow technological innovation. When business model innovations appear (even following quite minor technological innovations, like Facebook, or Napster) they introduce a new logic in the industry. When business model innovations follow *major* technological breakthroughs, a delay is required before the technology can be set up and specific assets and capabilities built and deployed. Then, when actors, by themselves or through alliances, are powerful enough to promote new business models through new value chains and new value propositions, the dominant logic evolves.

CONCLUSION

We observe here the beginnings of a new industry that will emerge from the upheaval of the established drug industry and its merging with the diagnostics and other industries. This observation echoes the findings of a few recent studies (Amir-Aslani, Mangematin, 2010) which see the future of drug discovery and development in personalized medicine. Technological discontinuities are not enough to create a new logic or induce major changes in the industry; during the first phase, when new technologies are introduced, the industry logic remains the same, and new ventures participate in value creation within the existing value chain. The survival or death of incumbents is not only due to the competence-enhancing or destroying character of technological discontinuities, in fact, during this first phase, technological breakthroughs have reinforced incumbents' positions. Even in the presence of major technological changes, while business models remain similar, the logic of the industry remains unchanged. Then, there is a proliferation of business models that challenge the dominant logic, and once new business models supplant existing ones, a new industry logic emerges. It is business model renewal by firms that drives the industry's evolution, and the alliances between entrepreneurial entrants and large external actors appear to be a key point in disrupting the dominant logic. When technological discontinuities come from start-ups, the dominant logic of the industry evolves slowly – when they are supported by diversifying entrants, we can foresee faster and more radical change in dominant logics.

Disrupting the dominant logic of an industry involves managers creating or reinventing their firms' business models, and this research suggests

business model evolution is likely to be progressive, a finding that is consistent with other works (Morris, Schindehutte *et al.*, 2005; Sosna, Treviño-Rodríguez *et al.*, 2010), and which enriches business model refinement methodology. We suggest that managers consider the dimensions of the dominant industry logic when proposing alternative or disruptive business models. The early stages of introducing technological discontinuities – which are often characterized by technological uncertainty due to competition between new technologies and between them and existing technologies (Tushman, Rosenkopf, 1992) – seem less favorable to business model innovation. The research also suggests conditions where existing business models could be challenged: where an industry is mature, where profitability is decreasing, where value is created by actors who cannot capture it, and where the possibility of allying with external actors exists.

Analyzing the keys of competition in times of technological discontinuity allows us to propose two managerial implications. First, for incumbents, competition in nascent markets should be based on their ability to negotiate their specific complementary assets. Managers should try to detect which of their assets are likely to become specific as the industry evolves, and focus on managing new networks and alliances – so building competence in alliance management is a necessary step for keeping control of value capture mechanisms. Second, for new entrants, the first industry entry step is to conform to the dominant logic: once their technology has stabilized, they can start deploying new business models challenging one or more dimensions of the industry's dominant logic of value creation and capture. Attracting new players

from other industries may help them in these disruptive efforts. Both incumbents and new entrants should consider that they must manage a double issue: complying with the existing dominant logic, but also investing in its transformation.

Concerning the drug industry, this empirical and theoretical research shows a potential alternative to the way business is currently done, which focuses on large markets in developed countries. We have observed the outlines of a potential new industry offering alternative ways to deliver care and prevent diseases via a more holistic approach. Government policies should now sustain this emerging industry, and take the opportunity to seek a better balance of patients' and business needs.

CHAPTER FOUR: ORCHESTRATING
NETWORKS IN THE
BIOPHARMACEUTICAL INDUSTRY:
SMALL HUB FIRMS CAN DO IT

COHERENCE DE L'ARTICLE DANS LA THESE

En regard de la globalité de la thèse, ce chapitre détaille un des quatre mécanismes de remise en question de la logique dominante. Il montre que des PME de biotechnologies sont capables de coordonner des réseaux d'innovation, ce qui était jusque là essentiellement fait par de grandes entreprises pharmaceutiques. Nous analysons ici en détail comment ces PME sont capables de jouer le rôle d'entreprise *hub*, tel qu'il est définit dans l'article de Dhanaraj et Parkhe (Dhanaraj, Parkhe, 2006). Les discussions que nous avons eues avec les auteurs de l'article nous ont permis de valider la pertinence du choix de ce cadre théorique, afin de traiter de l'orchestration des réseaux dans l'industrie du médicament. Leur étude longitudinale de sept ans, sur laquelle ils basent leurs développements théoriques, concerne une grande entreprise du secteur que nous étudions. Les *hub firms*, telles qu'ils les décrivent dans leur travaux, sont bien représentatives des grandes entreprises pharmaceutiques actuelles. Les petites *hub firms*, que nous analysons, attestent de l'évolution des compétences des PME de biotechnologies, vers la remise en cause de la logique dominante de l'industrie.

RESUME

L'industrie de la biopharmacie a toujours été une des industries les plus dynamiques et les plus prometteuses. L'émergence des *start-ups* de biotechnologies, dans les années 1980, a conduit à la transformation de la chaîne de valeur du développement de médicament, et à l'émergence de nouvelles compétences. Avec l'évolution de l'industrie, des entreprises spécialisées apparaissent. A mesure que l'industrie mûrit, le processus de développement et de production devient de plus en plus spécialisé. Il devient possible d'optimiser chaque étape technologique de la chaîne de valeur. Nos études de cas révèlent que la coordination des réseaux peut aussi être une activité spécialisée, ce que font aujourd'hui des *Dedicated Coordinating Firms*, ou entreprises dédiées à la coordination. Sur la base de quatre études de cas d'entreprises Européennes de biotechnologies, et à travers une approche de business models, cet article permet de comprendre comment la coordination de réseaux peut être un succès, et comment de petites entreprises *hub* peuvent coordonner ces réseaux.

Mots clés : entreprise *hub*, réseau, business model, biotechnologies, chaîne de valeur.

ABSTRACT

The biopharmaceuticals industry has been one of the most dynamic and promising sectors. The entry of Biotechnology start-ups in the 1980's led to the reconfiguration of the drug development value chain and the emergence of new competences. As the sector evolved, specialized firms appeared. As the industry matures, the production process becomes more specialized to support optimization of technological steps. Our case studies reveal that the coordination of networks can be specialized, with the emergence of Dedicated Coordinating Firms. Based on four case studies of European biotechnology companies within a business model approach, this article helps understanding how coordinating a network can be successful and how small hub firms can do it.

Keywords: hub firm; network; business model; biotechnology; value chain.

INTRODUCTION

The pharmaceutical and the biotechnology industries converge as biopharmaceutical industry to design and supply drugs which are derived from biotechnology research or technology, developed by both type of firms. Discoveries in biology during the late 1970s have been the source of major changes in the industry and the entrance of new actors on the value chain of drug development. A value chain is defined as *‘the linked set of value creating activities all the way through from basic raw material sources for component suppliers to the ultimate end-use product delivered into the final consumer’s hands’*. (Govindarajan, Gupta, 2001). The drug development value chain involves four main consecutive steps to reach the market (figure 7): research and drug discovery, preclinical studies (tests on animals), phase I and II (early clinical trials on humans) and phase III trials (large scale tests on humans).



Figure 7: The value chain of drug development

Academics, biotechs and pharmaceutical companies co-exist and are complementary in drug development. It is usually considered that pharmaceutical companies organize the division of work along the value chain. Academia focuses on research and drug discovery; biotech firms bridge academic research and drug development being positioned on the early links, while pharmaceutical firms coordinate the value chain and are mainly involved in the last links (phase III and market). Pharmaceutical companies are also used

to interact and manage interfaces with regulation bodies. Finally, they have the capabilities to assess research performed in academia and small firms and to increase their credibility if they are partnering together (Zhang, Baden Fuller *et al.*, 2007).

The process of drug development is long, costly and highly uncertain: it requires 10 to 15 years from research to market, costs from US\$ 800 million (DiMasi, Hansen *et al.*, 2003) to US\$1.2 billion for a biopharmaceutical drug (DiMasi, Grabowski, 2007). Furthermore the drug failure rate is high: for one hundred drug candidates only one or two launch onto the market.

Despite lower funding available than in pharmaceutical firms, small biotechs are also able to orchestrate networks and we currently observe the emergence of Dedicated Coordinating Firms. These Dedicated Coordinating Firms (DCFs) make their way up thanks to reticular organizations and cover the value chain with a network of partners and suppliers. These firms do not have real laboratories or manufacturing capabilities themselves, but they orchestrate networks. It raises three questions: How do these small firms manage networks? What are the network's configurations? Which lessons can be learned?

To answer these questions we studied four firms involved in networks for drug development. Section one and two underline the role of the large firm in orchestrating networks and explain how the evolution of the value chain allowed the emergence of DCFs. The methodology in section 3 details the process of data collection and data analysis. Section 4 describes the four case studies and their networks. Section 5 presents the results of the study. The

discussion and conclusion in part 6 come back to the conditions of the emergence of DCFs.

1. ORCHESTRATING NETWORKS

The concept of ‘network’ refers in this paper to different interrelated groups of actors (firms or other institutions such as universities) and their relations through agreements like joint-ventures, licensing, technological alliances and consortia (Orsenigo, Pammolli *et al.*, 1998; Powell, 1990). Networks are not specific to the biopharmaceutical industry. Semi-conductor or aircraft-engine industries have long and complex value chains where several actors are involved in networks (Lee, Chung *et al.*, 2006). However, the form of networks and the role of the coordinating actor differ. While small and large firms co-invest in R&D in the semi-conductor and aircraft industries, big pharmaceutical firms have been searching in small biotechnology companies new drug candidates and new techniques. Fishing for innovation, these firms seek out partners more or less successfully depending on their ability to evaluate and to utilize knowledge (Arora, Gambardella, 1994b). For Gassmann and Reepmeyer there are three trends for pharmaceutical firms: new management of technologies, R&D internationalization; and open innovation modes (Gassmann, Reepmeyer, 2005). Pharmaceutical companies source innovation from external entities like biotechnology companies or university research labs (Pisano, Shan *et al.*, 1988; Powell, Koput *et al.*, 1996) and by doing so have learnt to become drug-oriented knowledge brokers (Gassmann, Reepmeyer, 2005). Firms outsource R&D activities because of the lack of in-house R&D, to access

technical expertise and to reduce risk and uncertainty by sharing it with another partner (Howells, Gagliardi *et al.*, 2008). Incumbents have been exploiting though their network strategy complementary assets or new technology (Rothaermel, 2001b); and biotechnology start-ups have been utilizing extensive cooperation with incumbents to commercialize biotechnology (Shan, Walker *et al.*, 1994). Pharmaceutical companies have developed a competence of knowledge coordination and reorganization. Some of them became what Dhanaraj and Parkhe call hub firms:

‘We define a hub firm as one that possesses prominence (Wasserman, Galaskiewicz, 1994) and power (Brass, Burkhardt, 1993) gained through individual attributes and a central position in the network structure, and that uses its prominence and power to perform a leadership role in pulling together the dispersed resources and capabilities of network members’ (Dhanaraj, Parkhe, 2006).

The hub firm is implicitly central within the industry. It has the capabilities to act at the different levels of the value chain and to coordinate actors. The tasks of hub firms are threshold as orchestration comprises knowledge mobility, innovation appropriability and network stability (Dhanaraj, Parkhe, 2006). First of all, they guarantee knowledge mobility in the network: knowledge can be shared, acquired, and deployed by each of the members of the network. Knowledge circulation is required to innovate in a complex process like drug development where many different expertises are necessary for a single development. Second task, hub firms manage *innovation appropriability* (Pisano, 1990; Teece, 1986, 2000). They oversee the division of intellectual

property, royalties, etc. Finally, hub firms foster network stability: allowing the presence of each actor and preventing unstable linkages. They are able to play the role of hub firms and the position of pharmaceutical companies as central actors of networks has been described (Gassmann, Reepmeyer, 2005; Hoan, Rothaermel, 2005).

Authors consider that hub firms are implicitly large companies which play the role of network orchestrator mobilizing their natural prominence and power due to its size and existence as incumbent. Large firms are usually more central than smaller ones as they manage different networks: flagship firms (Rugman, D'Cruz, 1997) or central firms (Lorenzoni, Baden-Fuller, 1995) are always big companies. The pharmaceutical industry involves high levels of transactional uncertainty and exchange of tacit knowledge. The core actor is supposed to guarantee knowledge mobility, innovation appropriability, and network stability. The emergence of hub firms is strongly linked to the re-organization of the value chain due to the emergence of the biotechnology companies in the 1980s and the maturation of the sector.

2. COORDINATING FRAGMENTATION IN MATURING INDUSTRIES

The biotechnology emergence in the 1970's changes the process of drug discovery (Arora, Gambardella, 1994a). Before this scientific revolution, drugs were done essentially by pharmaceutical companies developing chemical drugs. The biotechnology has had a profound effect on drug discovery through the development of increasing numbers of research tools (Hopkins, Martin *et al.*, 2007). As biotechnology science progresses quickly, promises have been

developed: personalized medicine, new drugs, and new vaccines for unmet diseases. But focusing on drug development Hopkins *et al.* show that biotechnology has not yet boosted productivity and the impact of new drugs from biotechnology has not achieved significant impacts on healthcare (Hopkins, Martin *et al.*, 2007). Other studies also questions the promises of biotechnology and show a difficulty for companies to capture the value they create (Durand, Bruyaka *et al.*, 2008; Pisano, 2006). However biotechnology disrupted the traditional value chain of drug development where previously the pharmaceutical industry was protected in its business of chemical drugs thanks to high barriers to entry (Gassmann, Reepmeyer *et al.*, 2004).

Powell *et al.* argue that innovation takes place within networks as no single firm can cover the wide range of technologies (Powell, Koput *et al.*, 1996). Networks are sources of knowledge, particularly in biotech where the knowledge base of the industry is complex and expanding. The innovation process has historically evolved from a trial-and-error process to an availability of knowledge where information can be cast in frameworks and categories that are more universal. This allows the specialization of firms, a division of labor in inventive activity: “the changing technology of technical change is making the production process of new technologies more divisible” (Arora, Gambardella, 1994a). As the industry matures, the network grows and becomes more heterogeneous. It also becomes more structured, more hierarchical as actors need to easily find entry points, key actors and bridging actors or bridging mechanisms. During the emerging phase, the markets for biotechnology products and services were mainly academia and research centres. Small firms

have been coordinated by large pharmaceutical firms and venture capital firms also play a role to connect different actors within the value chain (Arthurs, Busenitz, 2006; Liebeskind, Oliver *et al.*, 1996). As the industry matures, other markets are targeted and large firms become more central.

The value chain is fragmented and many actors focus on the optimization of technological steps of drug development. Pisano compares biotech firms to “hundreds of islands of specialized expertise” (Pisano, 2006). For years the biopharmaceutical industry practices open innovation (Chesbrough H.W., Schwartz K., 2007) as companies make alliances, form partnerships, outsource or sell innovation to other actors of the industry. Between the drug discovery and the market a medicine might be owned by several companies.

While some actors get specialized in optimization a new avenue of specialization appears: the specialization in coordination. As explained above big pharmaceutical companies have learnt to do that, becoming knowledge brokers (Gassmann, Reepmeyer, 2005). Nevertheless, this specialization does not concern only the pharmaceutical companies: small biotechs have also learnt to coordinate networks, research projects, and co-development partnerships. A new type of firm has even appeared: the virtual firm. Virtual firms have sometimes been considered in the literature as a permanent network of independent organizations (Weisenfeld, Reeves *et al.*, 2001) but it defines here a small biotech firm, outsourcing most of its activities to an array of partners (Chesbrough H.W., Teece D.J., 1996).

With the maturation of the industry, the network stabilizes as well as the number of actors that compose it. It is thus an opportunity for firms to become more specialized and even to create a specific competency of network coordination. To explore how small firms specialize in coordinating actors along the biopharmaceutical value chain, we design four case studies of small biotech firms which coordinate heterogeneous actors.

3. METHODOLOGY AND DATA COLLECTION

Our aim is to understand the dynamics of the biotech industry and how small firms coordinate networks. Therefore the qualitative approach with case studies appears to be suitable (Eisenhardt, 1989). The objective is to detect, characterize, and describe new forms of organizations. In the biopharmaceutical industry big pharmaceutical companies orchestrating networks have been already studied (Lane, Probert, 2007; Papania, Campbell *et al.*, 2008); (Laroia, Krishnan, 2005); (Danzon, Nicholson *et al.*, 2005; Fisker, Rutherford, 2002; Gassmann, Reepmeyer, 2005; Papadopoulos, 2000; Rothman, Kraft, 2006) and we selected polar types that contradict patterns of early case studies (Pettigrew, 1990). These companies allow to gain certain insights that other organizations would not be able to provide (Siggelkow, 2007). We chose small biotechnology companies involved in networks for drug development and playing a central position.

The process of data collection is twofold. First, the enrolment in Therapeutics for two years provides a deep understanding of the activities of the firm. The role of the researcher is to participate in the process of strategy

thinking as a consultant and to stand back in order to assess the strategy of the company. Thus, data collection has been done with an unlimited access to people and datum. Second, the three other companies are deeply studied. The data collection in each company is done in three phases. First, a general meeting with the founders depicts a global picture of the company (history, activities, markets, and partners). A high level of confidentiality is assured to access to strategic information. The second phase is dedicated to document analysis. Internal sources are crossed with documents found on specialized press and websites. The third phase is the moment of deep interviews of the chief executive officer (CEO), the chief scientific officer (CSO) and the chief financial officer (CFO). We asked them to explain the business models of the company. The business model is ‘*a description of the value a company offers to one or several segments of customers and of the architecture of the firm and its network of partners [...] to generate profitable [...] revenue streams.*’ (Osterwalder, Pigneur *et al.*, 2005). Describing a business model requires to analyse the partners of the company, how the firm interacts with them and share the risks and the revenues.

4. CASE STUDIES

Four biotechnology companies and their networks are presented. Their general characteristics are given, followed by the description of the network, the network actors' roles and responsibilities (supplier, partner, strategic partner, etc.) and the business models of the firm.

4.1. THERAPEUTICS

Founded in 2000, Therapeutics has been offering contract research services focusing on the engineering and development of valuable and complex recombinant proteins. At the beginning, the main activity of Therapeutics was to provide high value added services. For eight years, Therapeutics builds on its expertise and is today identified as one of the major players in this type of service. Involved in many research projects and drug development projects as an optimizer in protein engineering and early production, Therapeutics is now a company used to working with a network – private or not, and brings its expertise in drug development.

Therapeutics has got two kinds of action in a network (figure 8). First and historically, Therapeutics plays its role of service provider. Therapeutics is more or less peripheral in networks depending on its position: partner or supplier. Second, Therapeutics has a more central action in co-development projects. Therapeutics invests with a partner in the development of a drug and co-orchestrates it. In practice, two projects of co-development are in progress with a single partner. Therapeutics is in a phase of learning and acts in the background of the partner which is a pure orchestrator. In both cases actors of the network have little interaction together and the links are centralized around the orchestrator.

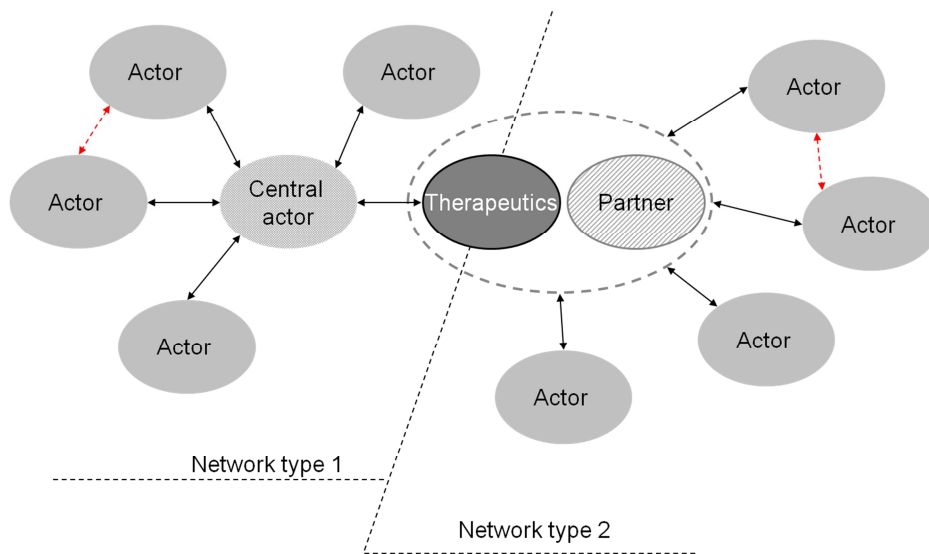


Figure 8: The two positions of Therapeutics in networks of drug development

Thus, Therapeutics has got two business models. The first is about mobilizing its knowledge, know-how, and engineers in order to provide high value added services as a partner or a supplier. Its costs are mainly laboratory facilities and human resources. The revenues come from the services with upfront, milestones and end payments. Therapeutics plays the role of a strategic partner (*i.e.* partners essential to the vaccine development because these partners master a critical technology necessary for the drug efficiency) or supplier, depending on the nature of the project and the hub firm. When it is a strategic partner Therapeutics may levy royalties and success fees. When Therapeutics is a supplier it is paid for the service or the production realized.

The second business model is relative to co-development and the firm mobilizes its know-how and its competence of network orchestration in order to develop a drug with a partner. The costs are the investments in the drug

development and the expected revenues are the potential success of the drug. Therapeutics plays in this case the role of a co-orchestrator of the network, it is a co-hub firm. The risks of drug development and the potential return on investment are shared between the two hub firms. Other network members are suppliers; they do not support risks but will not have royalties. They are paid for their services.

4.2 VAX

Vax⁵² was founded in 1990. It develops two vaccines against worldwide infectious diseases. The company is run by three people: a CEO, a CSO, and a CFO: Vax is a virtual company, without laboratory nor factory. All the development is done with a network of partners and suppliers. For both vaccines, there are strategic partners.

Vax interacts with its partners on a long run perspective and is the orchestrator of the network. However relations are dyadic with every member of the network: there is no contact between the different firms involved in the process of the drug development. The information flow is managed by Vax and the role of the chief scientific officer is fundamental because he coordinates and controls every technological step.

Depending on the links between the actors of the network, the value is shared differently. With suppliers, there is no slicing: they are paid for the service they provided. With strategic partners, there are intellectual property

⁵² For detailed description of Vax and Optix please read the previous article Sabatier V., Rousselle T., Mangematin V. : 2008, *Going Virtual in the European Bio pharmaceutical Industry: Conductors and Oxpeckers Make It*. 9th Working Conference on Virtual Enterprises, Poznan, Poland Springer.

agreements, generally a co-ownership, or a right to use, protect, transfer, or publish freely. Royalties may also be conceded to partners.

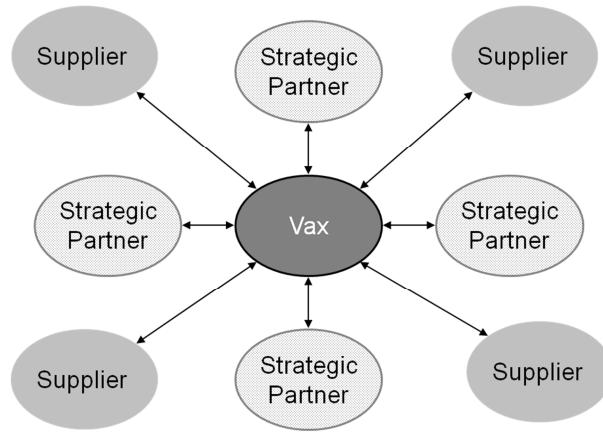


Figure 9: Vax position in networks

The business model of Vax is based on mobilizing its rights on the vaccines and its competence as orchestrator in order to develop vaccines with a network of four strategic partners and many suppliers. The costs are principally dedicated to the payment of partners and suppliers that test and develop in practice the vaccines. The revenues are the potential success of the vaccines. Vax is the hub firm of the network and supports the major part of the risks. It will distribute rent to its strategic partners in case of success according to their degree of investment

4.3 OPTIX

Optix was founded in 2005. It is a product based firm developing drugs. Optix is made up of thirty people, including seventeen scientists. Optix has drugs from in-house R&D and repurposed drugs. Repurposing consists of taking a molecule in development or on the market for another therapeutic

domain and positioning it on a new therapeutic domain. In other words, a firm takes a molecule outside and intended for example for regenerative medicine and then develops it in another application for instance Alzheimer's disease: the molecule is repurposed. Thanks to the large number of people the management team has known for years in the biotechnology community, Optix is aware of clinical trials in progress in the pharmaceutical or the biopharmaceutical industry.

Optix is almost virtual because it outsources every activity (except the small R&D team for very upstream research) along the drug development chain. The network of Optix is stable and made of an academic laboratory and many industrial suppliers. The links with the academic partner are very strong because they have a great expertise in Optix's therapeutic field. Optix orchestrates a big network of industrials and cultivates redundancy. For example, they work regularly with seven firms for the formulation, five for the toxicity of the drug and six for the production of clinical batches. It allows them to have the core competence of each firm but also to go quickly and cheaply through the drug development: they choose the supplier in accordance with the competences, the availability at the very moment they need and the price.

The relationships with suppliers are based on the long run. Optix manages and regulates the information flow. Like in the previous case, relations are dyadic and Optix is the central actor of the network (figure 10). The issue of intellectual property is different because in the repurposing model the molecule is already patented. When a company files a patent application, the company specifies the therapeutic domain. As in repurposing the therapeutic domain is

a network of suppliers and this is the major source of costs. Secondly, Optix mobilizes its competencies of opportunity detection and network orchestration to develop repurposed drugs within a network of suppliers. As for the first business model, the major source of costs is the cost of services and products for suppliers. For both the revenues are based on the potential success of the drugs. Optix always plays the role of a hub firm.

4.4 ZEL PHARMA

Zel Pharma is a small biotechnology company founded in 2007. Focusing on short product development the company buys rights on some molecules in early phase and develops them in one or two technological steps. This company is run by five people and the drug development is done with a network of suppliers. This company is running simultaneously three product developments and for one of them Zel Pharma has got a co-developer, a company that invested in the drug development and which participates as a co-orchestrator. A second product is in negotiation for co-development partnership. The last product is at the moment in negotiations to obtain the rights on the molecule from the original owner.

Zel Pharma acts as the major orchestrator and tries to keep as much as possible the control of the network. Its co-developer is not a partner which has a core competence of network orchestration but rather on process optimization. Therefore, Zel Pharma keeps the lead of the network (figure 11). The information is more fluent than in previous cases but Zel Pharma is still the node

of information. The rewards of innovation are shared with the co-developer through end payments and royalties on the products.

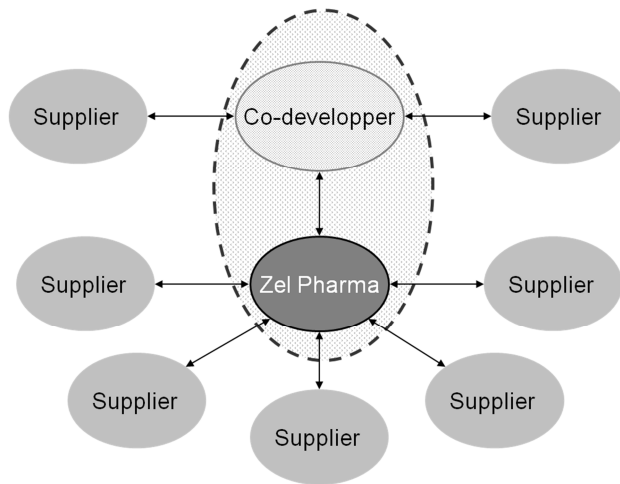


Figure 11: Position of Zel Pharma in networks

The business model of Zel Pharma is based on mobilizing its competence of network orchestration to buy and develop molecules with the support of a co-developer and through an array of suppliers. The costs are essentially based on the payment of suppliers and the revenues are based on the potential success of the drug developments. Zel Pharma in every case plays the role of the hub firms. Along with these suppliers, Zel Pharma has, in one case, a co-developer with which it shares a part of risks and rewards.

5. RESULTS

5.1 SMALL HUB FIRMS

The first result concerns the intrinsic property of the firms under scrutiny: despite of their small size, these firms play a full role as orchestrator, they are hub firms. Vax, Optix, and Zel Pharma have found a way to mimic the vertical integration through their network of partners and suppliers. In every case, the company shows its ability in pulling together the dispersed resources and capabilities of the members of the network: each actor brings their competencies and is rewarded in the success of the project depending on their role (supplier or partner) and implication. Rather than specialized competences, these firms have developed combinatorial capabilities, to arrange and combine fragmented resources. However, unlike the big companies Therapeutics, Vax, Optix and Zel Pharma do not have individual attributes that provide them prominence and power. They make up for their small size with their orchestrator competence and their knowledge of the drug development.

The role of the Chief Scientific Officer appears to be crucial and raises the issue of managing a value chain and being master of the global process. All respondents underlined the importance of knowing how the drug has to be developed: the scientific head of the project is always done by the orchestrator. They all criticized a model where a hub firm would not be able to provide a high scientific experience. For these companies there is no way to do it only on the base of a financial support.

It is precisely a striking feature: the scientific team is a key for success in the complex environment of drugs. It appears to be easier for Optix to manage the value chain than for Vax because the scientific team is stronger and, more than the scientific level, they have experienced the process of drug development. It is in contradiction with Bamfield's work, for who virtual companies should use consultants and other outside agencies to advise on the various stages of the product development (Bamfield, 2003).

As the industry is maturing, the role of actors is more stable and the network becomes more structured. Small firms are not only bridging academia and large firms. They are also supplying specialized components. The disintegration of the value chain creates opportunities for firms to invest and to specialize but also requires co-ordination. It stimulates the creation of hub firms which specialize in network coordination.

5.2. EMERGENCE OF DEDICATED COORDINATING FIRMS

These four case studies illustrate the emergence of DCFs. For three of them the business model is based on the competence of orchestrating a network. The founders of Optix, Vax and Zel Pharma have all been building their business on this opportunity. All the founders have been working in the biopharmaceutical industry for more than fifteen years. They identified the increasing number of specialized actors in the optimization process and a possibility of knowledge reorganization, bypassing steps of the value chain. They also detected the attractiveness of companies that would be able to prove the efficiency of a drug quickly and cheaper (allowed by low investments).

However, these DCFs are not managing the information flow as it is supposed to be the best. Dhanaraj and Parkhe propose that the network innovation output will be greater the higher the level of knowledge mobility orchestrated by the hub firm (Dhanaraj, Parkhe, 2006). Here the knowledge is not widely spread by the hub firm. There is a conflict between dispersing information and controlling the process of drug development. The DCFs are not exemplary in the information access and there are two explanations for that. These small firms might be offsetting their lack of prominence by increasing the information control; and they might be restricting information flow to the minimum to protect the drug development from leaking to competing networks. Actually, assuring the actors' loyalty for some technological steps is an important issue and exclusive agreements are a key to be always one-step ahead of competitors, including other competing networks. It is a way for small firms to secure the network stability.

5.3. DOWNSIZING THE COST OF INNOVATION

Several explanations are in favor of downsizing the cost of innovation. First, networked organizations should be far superior to the monolithic and pyramid-shaped corporate structure because they take technologies and skills that constitute the core business of each company of the network (Bigras, 2002). Advantages of these organizations result from the "networked intelligence" they enable among the flexible components that comprise them (Sawhney, Parikh, 2001).

The cost of innovation results from the out-of-pocket cost (amount of expenditures), the cost of failure (many drugs fall out of testing in the various phases and for one hundred molecules in research only one or two will reach the market) and the cost-of-capital (timing of investments and returns) (DiMasi, Grabowski, 2007; DiMasi J.A., Hansen R.W. *et al.*, 1991; DiMasi, Hansen *et al.*, 2003). The networks led by small hub firms have an impact on the three components. The out-of-pocket costs are decreased in comparison with the model of gathering where big companies buy small biotechnology companies in order to acquire new molecules. In this later model, many companies are in competition and the best are chosen by the buyers. Furthermore, a valuation margin – the perceived value of the firm- also increases the out-of-pocket costs. Next, the cost of failure reflects a philosophy of the industry: developing drug candidates as much and as far as possible to reach the market and sustaining a portfolio of drugs. The philosophy of small hub firms is rather about betting on few compounds and acting as precociously as possible to downsize the cost of innovation. Last, the cost-of-capital, which depends on the timing of development, should be reduced due to the flexibility of this type of networked organization and the availability of goods and services necessary for the value chain: each supplier or partner brings its assets at the very moment needed. These three actions lead to decreasing the cost of innovation.

6. DISCUSSION AND CONCLUSION

The research setting of the pharmaceutical and biotechnology industry is full of studies about outsourcing, mergers and acquisitions, alliances

and networks. The originality of this research is to describe small companies specializing in coordination in this maturing industry. Despite their lack of prominence and power these companies play the role of the hub firm, traditionally done by a big company. We have shown in a fine grained analysis how four small biotechnology firms are managing a network of partners and suppliers in the hub position.

It raises the issue of learning collaboration. Since their beginning, biotechnology companies have been encouraged to collaborate: it is for example a prerequisite to be involved in European consortium where public policy asks for collaboration and coordination. It has also been shown that the early involvement in networks is a key success for biotechnology companies (Baum, Calabrese *et al.*, 2000). Connectivity to an inter-organizational network and competence at managing collaboration appear to be key drivers of the logic of organizing the post-biotechnology revolution (Powell, 1998). It is because young biotechnology companies have learned collaboration since their beginning that they are able today to form networks, orchestrated by small hub firms and involving other SMEs as well as bigger players. In addition, these companies learn from their previous competencies: usually set up by scientists, they use to work on project management bases. They have been able to share knowledge across projects and within the organization (Prencipe, Tell, 2001). Developing organizational knowledge, *i.e.* knowledge which can be mobilized by the organization for other projects (Scarbrough, Swan *et al.*, 2004), they learn how to combine different partners and organizations and to share knowledge. The biotechnology firms were initially based on star scientists. Now good skills in

science are a prerequisite and the management team is the key for success. Experienced managers are those who create small hub firms.

Biotechnology companies, which have not yet met their promises in terms of value capture might be today at the point of change it because they are now skilled to work more efficiently through networks covering a large part of the drug development value chain. For the moment there are not enough retrospective studies to measure the performance of small hub firms leading a full project development. As drug development requires ten to twelve years, the emerging DBFs should reach the final market in the next five to ten years. It calls for further research on how these companies can orchestrate the end of the value chain which is very costly due to heavy clinical trials. A great challenge for the small hub firms will be to raise enough funds for the final steps.

Small hub firms will show in the future if they hold the promise of less costly drugs. We have seen that it theoretically downsizes the cost of innovation and the small hub firms studied are very promising regarding the development phases of their drug candidates. Such a comparison requires first drugs launched onto the final market and next a comparison with drugs issued from pharmaceutical giants. Moreover, the efficiency in collaborating is endangered by the difficulty to share information, make it fluent and available in the network of partners and suppliers. It might hamper a good and rapid drug development.

Following the effect of learning by collaborating, the sector is maturing through a double specialization: a specialization in process optimization and a specialization in coordination with the emergence of the

Dedicated Coordinating Firms, described in this article. Different forms of small hub firms are appearing, from very small management teams to bigger teams, from original molecules to repurposing. It invites to comparative research with other industries and other studies addressing the long term sustainability of this type of firms.

CHAPTER FIVE: FROM RECIPE TO
DINNER: BUSINESS MODEL PORTFOLIOS
IN THE EUROPEAN
BIOPHARMACEUTICAL INDUSTRY

COHERENCE DE L'ARTICLE DANS LA THESE

En regard de la globalité de la thèse, ce chapitre présente et détaille un des quatre mécanismes de remise en question de la logique dominante. Il met en évidence l'utilisation de portefeuilles de business models par des PME pour créer et capturer de la valeur, en assurant la viabilité de la firme à moyen terme et son développement à long terme. Les résultats de l'étude auprès des experts, et de quatre études de cas d'entreprises de biotechnologies, suggèrent qu'en utilisant des portefeuilles de business models, les entreprises peuvent mettre en action des business models conformes à la logique dominante à court terme, tout en préparant une rupture stratégique ou technologique avec des business models ayant une perspective à plus long terme.

Ce chapitre détaille aussi notre première contribution managériale. Il décrit en effet un outil de conception de la stratégie pour les dirigeants de PME évoluant dans des industries de hautes technologies. La démarche méthodologique consiste à équilibrer les promesses faites en termes de revenus aux parties prenantes, l'impact de l'interdépendance avec d'autres entreprises, les risques financiers et technologiques, et le temps écoulé entre investissements et retours sur investissements.

RESUME

Cet article s'appuie sur l'analogie entre un business model et une recette de cuisine afin d'illustrer le concept de portefeuille de business model, portefeuille que nous comparons à un dîner complet. Dans ce contexte, l'analogie nous permet de décrire de manière concise et imagée un concept plus complexe centré sur les nouvelles façons de créer des revenus pour les entreprises. En considérant les différents business models de quatre entreprises Européennes de biotechnologies, nous explorons leur portefeuille de business models, défini comme l'ensemble des différentes manières de délivrer de la valeur aux clients afin d'assurer à moyen terme la viabilité de l'entreprise, et à long terme son développement. Un portefeuille de business models permet d'équilibrer le niveau de promesses et le niveau d'interdépendance avec d'autres entreprises, d'articuler et de financer les activités à moyen terme, permettant ainsi d'assurer l'idiosyncrasie de la firme qui favorisera son bon fonctionnement futur.

Mots clés : Business model, portefeuille de business models, biotechnologies, industrie du médicament, stratégie d'entreprise.

ABSTRACT:

This article builds on the analogy between the business model concept and a recipe to discuss the concept of a business model portfolio (which we analogise as a dinner). In this context, we view analogies as concise, shorthand ways to describe important concepts and propose principles to organise new ways to make money in existing activities. Considering the different business models of four European biotechnology companies, we explore their business model portfolios, defined as the range of different ways they deliver value to their customers to ensure both their medium term viability and future development. A firm's portfolio can help balance the levels of promise and interdependency with other firms of its different business models, and help it articulate and finance its activities in the medium run to ensure idiosyncrasy to protect its future health.

Keywords: business model, business model portfolio, biotechnology, drug industry, corporate strategy.

INTRODUCTION

Original business models emerge (usually) in new industries and can rapidly become iconic, and labeled with the name of their instigator companies, while articles and case studies recount how the firm disrupted the traditional logic of its business sector. The business models of firms that have shaped the biotech industry (such as Amgen, Millennium, Celera Genomics or Genentech) have revolutionised their environment, inventing unprecedented ways to bridge upstream research, venture capital and large firms. The most successful biotech companies have typically generated revenues by implementing several different business models simultaneously to serve different customers. But the ‘portfolios of business models’ underlying these success stories have been generally hidden by their most ‘emblematic’ model. Firms - even small ones - manage such portfolios in ways that help them to develop the market value of their activities and generate revenue streams to balance the uncertainties that are typical of the sector – the time lag between investment and revenues, the risks, the expected returns and the interdependencies.

The article examines the biopharmaceutical industry (i.e. pharmaceutical and biotechnology companies) to analyse how biotech firms manage business model portfolios to deliver different sorts of value into different markets simultaneously. Teece defines a business model as the ‘way in which the business enterprise delivers value to customers, entices customers to pay for value, and convert those payments to profit’ (Teece, 2010), and we define a portfolio of business models as the range of different ways a firm

delivers value to its customers to ensure both its medium term viability and future development. We follow Baden-Fuller and Morgan (2010) to explore their analogy of business models as recipes, arguing that firms develop portfolios to house their business models in the same way that hosts combine different recipes to cook dinner for their guests. The business model is one element of firm strategy: at the corporate level, the analogy for the business model portfolio is the dinner, which can be defined as a combination of dishes in the same way a firm selects and combines different business models into a portfolio to implement its corporate strategy (Baden-Fuller, Morgan, 2010; Teece, 2010).

We use four in-depth case studies to explore how small biotech firms use different business model designs to generate added value and profit from their activities, creating midterm viability by organising and combining these models at the corporate business architecture level. The article contributes to current learning in three ways: first, it introduces and discusses the notion of a portfolio of business models as a way to articulate and finance the firm's activities in the medium run and to ensure idiosyncrasy to protect its future health; second, it analyses how young firms manage - simultaneously - to build a short term business and invest in their future development; third, it extends the recipe/dinner analogy to discuss the combination of business models within small firms.

The first part of the article contextualizes iconic business models in the biopharmaceutical industry, and extends the business model/recipe analogy to help define the concept of the business model portfolio at the level of the firm. The data analysis section then describes the four case studies of biotech firms

and their six business models. Based on the analysis, the third section discusses management of business model portfolios which are widespread in biopharmaceutical firms, be they small or large, high tech or more traditional.

1. BENEFITING FROM THE THREE MAIN ACTIVITIES IN THE BIOTECH INDUSTRY

The biotech industry has been the setting for considerable growth in the commercialization of science, leading to increasing levels of university patenting (Mowery, Nelson *et al.*, 2001). Venture capitalists and governments have supported evolving biotechnology firms by providing critical resources and by promoting an institutional environment that has enabled partnerships between universities, science based start-ups and large pharmaceutical firms. While it is still only a small industry – and highly regulated - biotechnology has received unprecedented interest from scholars who have studied it as a model of new economic organisation in the knowledge economy. Indeed, the emergence of modern biotechnology during the mid 1970s coincided with the increasing role of science in economic competition. Small biotech start-ups have been the ‘bridge’ between academia and large pharmaceutical firms, and science based start-ups have produced breakthrough scientific results via their strong partnerships with pharmaceutical companies (Hopkins, Martin *et al.*, 2007).

The traditional drug development value chain is based on a drug development route – illustrated as Figure 12 - that follows five well known (and usually consecutive) steps leading to the market: research and drug discovery; pre-clinical studies (animal tests); phase I (early human clinical trials); phase II (medium-sized human tests); and phase III trials (large-scale human tests).

However, since 2000, the value chain has become disintegrated, and a new form of networked industrial structure is emerging that involves highly specialised actors (Rothman, Kraft, 2006). Large pharmaceutical firms fill gaps in their R&D pipelines and research portfolios by collaborating with smaller firms, buying or co-developing drugs at any stage of development (Hopkins, Martin *et al.*, 2007). In this drug development model, small firms (often funded by venture capital) tend to be involved at the riskiest stage of the process (the early development of new drugs), while pharmaceutical firms partner or buy out successful start-ups or SMEs, picking up those actors who develop promising results and taking them through to commercial markets. Most biotech firms specialise in only one or two elements of the classic drug development value chain.



Figure 12: The traditional drug development value chain

This value chain disintegration has also opened up many opportunities for developing new activities, focused not only on products, but also on specific high value added service elements. In addition to the drug discovery process described in Figure 13, experts (see Appendix 2) usually identify two main activities:

- *Orchestrating/recombining knowledge* from the biotech and pharmaceutical industries. Firms reorganise their knowledge to detect opportunities more effectively, aiming to benefit from mobilising or combining external knowledge. This activity is based on the firm's ability to orchestrate

knowledge from its partners - rather than on its own ability to develop new drugs
 - and may involve value chain reconfiguration;

- *Optimizing processes*: Firms' managers - and the industry as a whole – have promised to shorten drug development process and to reduce the drug development overall costs. But, as biotechnologies mature, costs become more significant, and the more efficient industrialisation of services, R&D or production processes, or the improvement of linkages between the two, become more important.

2. BUSINESS MODELS, FROM RECIPES TO DINNER

Writing in this issue, Baden-Fuller and Morgan propose describing business models in three different ways. They first point out that the most noticeable function of business models is to '*operate as a descriptor at the generic level*'. Second, they describe business models as tools, arguing that management scholars and practitioners can use business models to describe and give labels to '*how firms operate in various different generic ways and then classify firms (or activities) according to which kind of business model they follow*'. As tools for inquiry, we argue that business models are useful when industries change rapidly. New technologies may require new business models to capture value, as in the biotech industry, where scientists have been able to create value from their scientific results, thus extending the existing pharmaceutical industry value chain backwards towards basic scientific research. Existing business models are the sources of inspiration for the creation of new businesses based on innovative technologies.

Finally, they propose the original view of thinking of business model as recipes, a notion that both provides for a set of ideal types to follow and recognizes that variations exist both between and within those types. They argue that a business model defines *‘business characteristics and its activities in a remarkably shorthand and concise way, in a way that matches the generic level that defines a kind or type of behavior, neither too general, nor too particular in its details’*. To shed light on our focus – business model *portfolios*, we extend their original idea of business models as recipes, first by considering the five elements which characterize recipes (and cookery books), and then by ‘matching’ these elements to the business model portfolio concept:

- The first element is the very general characterization of a recipe into general categories such as entrée/main course/dessert; or very easy/easy/difficult/very difficult to cook; or taking a short/medium/long time to cook; or as a cheap/average/expensive dish; or needing oven/microwave or freezer;

- The second is the list of ingredients and the quantities required, which governs the shopping list as well as the actual cooking. The list will often be flexible - some ingredients may be omitted, or can be replaced by others. The good cook knows how to adapt the generic recipe, and how to substitute for missing ingredients;

- The third element is the description of the different stages of the recipe, from the initial preparation to the presentation of the final dish. Cooking the recipe presupposes the cook has tacit and implicit knowledge about how to

put ingredients together, as well having the variety of utensils - casseroles, knives, etc. – available. The description must be concise enough to be easily read and applied, and detailed enough to be reliably replicable. Recipes are based on principles rather than templates, giving broad directions as to how prepare and cook ingredients, rather than describing the process in full detail. Adaptation and creative interpretation are usually welcomed – and often expected – by the recipe writer;

- The fourth element is the photograph or drawing of the dish that gives cook an ex ante representation of how it will turn out, giving the cook an objective 'benchmark' to aim at;
- The final element of planning the dinner concerns the other dishes, what entrée, wine, dessert etc. would best accompany the dish being prepared to produce great whole-dinner experience.

Table 9 presents the business model/recipe analogy, so as to better define the components and the limits of the business model concept. As a whole the table sums up each element of the analogy between business model and recipe, highlighting how a specific recipe - a single business model - is only a part of a dinner – a portfolio –and how the recipe includes complementary elements that go along with the dish. Analyzing the analogy highlights the five components of business models, puts together elements which are usually separated, bridging iconic business models with ex ante representation and splitting the design of business models (the whole recipe) from their implementation (the different stages).

- First of all, we propose that, just as recipe for dishes can be categorized in various ways, so biotech business models can be characterized on two dimensions: their *level of the promise* - i.e. the level to which the activity can be seen as ‘promising’ - which depends on the time to market (the lag between investments and revenues), the risks involved and the level of expected returns and their *degree of interdependency* with other actors of the value chain.

- The second element - the list of ingredients and their required quantities – represent the critical resources required by the business model to perform its activity, which may or may not be possessed internally. Access to complementary resources conditions alliances and the position of the firm in the value chain and the success of a business model in generating profit depends on the organisation's ability to accumulate strategically important resources (Gambardella, McGahan, 2010).

- The stages of the recipe refer to the business model implementation sequence: from the informal first idea to a process of trial and error shaping its final design, or a continuous process of modification, where customers, technology, business system infrastructure and economics and profitability are all rethought (Morris, Schindehutte *et al.*, 2005; Voelpel, Leibold *et al.*, 2004).

- The *ex ante* representation of the dish (the fourth element) corresponds to the iconic business model which can inspire other strategists and managers. Most contributions that represent business model are based on case studies (e.g. of Xerox, low cost airlines or American Express, etc.) (Chesbrough H.W., Rosenbloom R.S., 2002; Hunter, 2006; Magretta, 2002).

• Finally, the analogy with recipe includes other dishes to complete the full dinner: the dinner (portfolio) is composed of several dishes (business models) each of which has been designed according to a recipe. It's worth noting two points which extend this analogy further: that different business models are *complementary* at the corporate level (i.e., there is no sense of hierarchy between them) and that just as a well-designed dinner menu will be composed of contrasting courses, so a portfolio's different models are designed so as to balance each other, giving the firm a wider operational range.

	Recipe	Business model	Comments and discussion
General characterization	Entrée/main course/dessert Level of difficulty to cook Level of cost of dish Time to cook the recipe	Level of promise (lag between investment and revenues, level of risk and expected returns) Interdependencies with other organization	Presentation as a methodology to characterize business models based on literature review
List of ingredients	Main list Potential substitutes	Resources required Critical resources	Main papers: Lecocq et al. (2006), Gambardella and McGahan (2010)
Stages of the recipe	Sequence of tasks to be done Sequence of putting the ingredients together	Sequence of events to implement the business model	Main papers: Brink and Holmen (2009), Morris et al. (2005), Voelpel et al. (2004)
Picture of the dish	Visualization of the dish cooked	Iconic business model and examples labeled with the name of instigator company (e.g. Amazon, 3M, Dell, Google)	Main papers: Magretta (2002), Hunter (2006), Chesbrough and Rosenbloom (2002)
Complementary elements	Accompanying dishes, wine, dessert	Balancing business model within the corporate portfolio	Discussed in this paper

Table 9: Analogy between business models and recipes

3. DATA COLLECTION AND ANALYSES

To characterise business models and explore how firms exploit them within portfolios, we build on case studies of European biotech SMEs and their business models. Data collection was designed to gather data at two levels: business models and firms. We combine expert insights and business model case studies to characterize different business models related to the three main biotech activities: drug discovery, knowledge orchestration/recombination; and processes optimization. We conduct four case studies of European biopharmaceutical SMEs to gain a finer-grained analysis of business models portfolio, showing how young companies employ different models to optimise the allocation of their resources. First, the general characteristics of business models are clarified, and then the four cases studies are briefly presented to understand how firms articulate their activities within business models portfolios.

3.1 BUSINESS MODEL CATEGORIZATION

As noted above, business models can be categorized according to two dimensions: their ‘levels of promise’ and the extent to which they are dependent on other actors (Gambardella, McGahan, 2010).

Levels of promise

In cooking, we can intuitively expect a dish to promise to be exciting (or not) depending on whether its recipe comes from ‘Cooking for Dummies’ or from ‘The 100 Best Haute Cuisine recipes’. In biotechnology, such ‘levels of

promise' are defined by three elements: *the time lag between investment and revenues, the level of risk and the level of expected returns* (Casper, 2007; Mangematin, Lemarie *et al.*, 2003; Zott, Amit, 2010). The time lag between investment and revenues concerns how long a product or service takes to reach its market, which in turn determines the firm's ability to finance its day-to-day activities: if the time lag is long, cash is burnt and must be replaced by the firm's other activities, or by venture capital. It can also affect appropriation levels – investors financing a firm's R&D will appropriate part of the potential rents as their returns, and their slice will increase the longer the product or service takes to come to market. The level of promise also covers the dimension of risks (both technological and financial): in biopharmaceutical ventures the technological risks are generally high, as drug failure can happen at any step of the value chain, and the difficulty of assessing intermediary results increases risk for the firm and its investors (DiMasi, Hansen *et al.*, 2003; Gittelman, 2007; McNamara, Baden-Fuller, 2007). The third dimension is the expected returns i.e. the level of value the activity is anticipated to generate for the firm, and the promises the firm makes to its shareholders in terms of the return they can expect on their investments. The level of the firm's returns will depend upon the success of the drug in treating patients, the size of the targeted market, and the degree of the firm's success in appropriating rents. When the time lag is long, expected returns must be high to cover the costs involved, of both investors and firms.

Interdependencies with other actors

Interdependencies with other actors are related to the specificity of firm activities. Afuah and Utterback argue that assets and equipment remain generic during the emerging phase, but that as the market matures, firms become more specialised and interrelations between suppliers and producers (and even consumers) will increase. When the firm needs additional competencies to perform its activity, interdependencies will increase and alliances may be formed, complicating both its control of the activity and its ability to appropriate rents. When exchanges with other actors remain non-specific - i.e. the competencies needed can be easily found - interdependencies are lower and the firm is better positioned to appropriate the rents it generates (Afuah, Utterback, 1997).

Any business model can be characterised according to these two main dimensions. Business models in the drug development sector are based on high expectations. Time lags are long, the activity is highly risky and firms often need to ally with others to finance and pursue their activities; such development activity is only possible because expected returns are very high, but delivering on such promises is highly challenging. At the opposite end of the scale, a service business model, based on process optimisation, makes a less ambitious promise, which is more likely to be delivered. The time to market is shorter, investment needs lower and expected returns smaller, so that a firm can usually manage to carry such developments internally.

3.2 BUSINESS MODELS AT THE FIRM LEVEL

To illustrate how business models are enacted within young firms, we focus on four companies founded since 2000. We employed the technique of searching for polar types, where an important guideline is to select cases that contradict patterns noted in previous studies (Pettigrew, 1990). So we sought companies whose business models differed substantially from the fully integrated pharmaceutical company business model that has often been studied. Four European biopharmaceutical companies suited these criteria and agreed to be part of the study.

Data collection began with meeting the company founders and questioning them about its history, activities and markets. Each interview lasted at least two hours and generated an overall view of the company's bundle of activities. (A high level of confidentiality was assured to secure access to strategic information.) The second phase was dedicated to analysing documents and cross-referencing internal sources against information from specialized press and website sources. The third phase comprised in-depth individual interviews lasting an hour and half with each firm's CEO, chief scientific officer (CSO) and chief financial officer (CFO), focusing on the firm's scientific challenges, its times to market and its financing model, structures of costs and investments, and revenue model. We also asked about the firm's partners and their levels of involvement, and about intellectual property issues involved in the firm's products or services, parameters which help us determine the company's portfolio of business models and how it was managed.

Data analysis began by looking at how the firm designed its business model based on one of the three generic activities in the biopharmaceutical industry. The analysis then considered the firm as a whole, to discover how it combined its different business models to implement its overall strategy. Three of the four firms were managing a portfolio of different business models, while the other replicated the same business model in different markets to maximise its value proposition: we studied how they enacted their business models to generate and appropriate rents.

3.3 PRESENTATION OF THE FOUR CASES

OphSmart

OphSmart is a small company of thirty people founded in 2005 which develops a pipeline of products all focused on the ophthalmological therapeutic domain. OphSmart is involved in two main activities: drug discovery and knowledge orchestration. In the drug discovery realm, it specialises in upstream collaborations with universities to renew its own pipeline. In terms of knowledge orchestration and recombination, OphSmart seeks to shorten drug development times by repositioning drug candidates (which are bought from other companies) into ophthalmology. OphSmart does not invest in manufacturing or laboratories – instead it externalises every step of the drug development, managing a network of other firms to actually develop the molecules. It runs three interrelated business models concurrently: collaborating with universities to discover molecules, repurposing existing molecules towards new therapeutic domains, and organising networks so as to form a ‘virtual’ company. In each case, the

business logic is based on a dense network of contacts, built up while managing its projects and from the management team's previous deep involvement in the industry.

Emics

Emics is a small company run by a team of three people which, since its founding in 2003, has specialised in one therapeutic domain (a worldwide infectious disease) and is mainly focused on developing two vaccines that originated in the firm's in-house scientific collaboration with an academic laboratory. Emics engages in two activities successively: drug discovery to identify new potential vaccines, and knowledge orchestration to develop vaccines. Thus Emics has two related business models: collaborating for discovery, and organising a 'virtual vaccine company' to develop its vaccines by arranging the different competencies of its network of partners and suppliers.

OpteX

OpteX, a company of fifty employees founded in 2000, specializes in engineering and providing high value added services. OpteX has developed two activities: process optimisation and knowledge recombination. The company's original business model was based on process optimisation with a technology platform, and developing know-how about optimisation of research and drug production processes. In 2004 it began a complementary service - based on the same generic activity but with a different value proposition – becoming a contract manufacturer producing specific molecules for pharmaceutical companies. While the therapeutic domains addressed may be different, the

technology underlying its two main business models - technology platform and contract manufacturing - remains the same. In 2008 OpteX started marketing technology brokering services, based on its new knowledge orchestration and recombination activity and building on its network of partners, clients and suppliers.

Betwin

Betwin was founded in 2007 and employs a staff of five. Its main activity is knowledge orchestration: the company buys drug candidates at early development stages (first proof of efficiency or preclinical trials), then develops them via an array of partners and suppliers and resells the drug candidate after later trials (for example after phase II). In the past two years Betwin has bought three molecules in different therapeutic areas, replicating the same business model each time, and creating a new subsidiary for each project.

4. ADAPTING BUSINESS MODELS TO THE MAIN ACTIVITIES IN THE BIOPHARMA

CEUTICAL INDUSTRY

Our empirical study shows that each case firm transforms and adapts generic biopharma industry activities to design between one and three different business models (the business models list is not intended to be exhaustive - only to present those revealed by the empirical study.)

4.1 DRUG DISCOVERY ACTIVITIES

Collaboration for discovery

For this activity, firms collaborate with partners, aiming to share the risks involved, and shorten the time between investments and revenues. OphSmart and Emics have developed alternative sourcing of innovations through collaboration, so as to share the risk and speed up the extreme upstream research processes involved in developing new drugs. They limit their investment and risk by specialising in upstream research and early discovery phases, and sign exclusive licences with their discovery partners to appropriate value. Their time lags are shortened and investments recouped by selling drug candidates on to partners further down the value chain. Although the risk of drug failure remains, partnering allows these firms to lower their own risks. The collaboration for discovery business model proposes high levels of promise. Interdependency is high - as partnerships are key to accessing knowledge - but expected returns (based on drug selling) are also high.

Knowledge orchestration and recombination

Here, firms create value by changing the architecture of knowledge in the industry. They develop *virtual*, *repurposing* or *brokering* activities to benefit from knowledge by rearranging it.

- The *Virtual Business Model* is used by OphSmart, Emics and Betwin. While its focus is drug development activities, firms running this model have neither laboratories nor research or manufacturing capabilities - they outsource

almost everything, focussing on coordinating research that is actually performed by their partners. The business logic and source of value of this model are in orchestrating a network to develop drug products, with product price and time and cost savings as their mechanisms for capturing value. Their virtual activities speed up the process of drug development, and promise medium times to market. Sharing research amongst the different partners reduces risks compared to drug development activities, as less investment is required than for an integrated company, although - of course - this model is still sensitive on drug failure. The level of promise is medium as partners share the results, while their interdependency with other firms is high because virtual firms depend entirely on their partner alliances for access to knowledge, equipment and markets to execute their core activities. The returns that can be expected in the case of successful drug development are high.

- The *Repurposing business model* (as used by OphSmart) consists of identifying a molecule under development (or on the market) for one therapeutic domain and repositioning it towards another. Choosing already developed molecules allows these firms to re-start the product development chain without having to go through the discovery phase. Value is created by detecting the opportunity and developing the product, and captured from time/cost savings as well as from product sales. The time lag is short to medium, because the safety and efficacy of the repurposed molecules have already been proved in their original therapeutic domain so pre-clinical and clinical trial stages are shorter. Risks are medium because the probability of failure is low, but drug development still requires investments for later trials and marketing.

Interdependencies with other firms are important as they are key to detecting opportunities, and successful alliances are also necessary for taking the drug to its new market: thus dividing the intellectual property rights can become a central (and sometimes difficult) issue. As these companies have a product that can go to the market quickly, investments can be recouped and cash start flowing sooner. Expected returns are high (although limited compared to full drug development), so the overall level of promise in this business model is medium.

- The *Technology Brokering business model* (as employed by OpteX) establishes linkages between previously unconnected technologies and firms, and (in this context) refers to the detection of a molecule in one company's pipeline that could interest another, making the connections and managing the transaction between the two firms (Zhang, Baden-Fuller, 2008).

The market is not the end drug market, but the other biopharmaceutical firms. Value is created when the opportunity is detected, and captured when the technology broker receives its commission, so the time lag is very short and the risks low, since drug failure has no impact and few investments are needed. The level of promise remains low, as brokers articulate different competencies rather than developing drugs, but interdependency is high, as it is the basis of the company's business. Clearly, expected returns are low compared to those of a product company.

Such knowledge orchestration activities tend to be undertaken by small firms with highly skilled and well informed scientists and managers, who are

able both to combine different technologies and therapeutics, and negotiate agreements with other partners. In our study, Emics manages the development of two vaccines with only three people; Betwin manages three products with a team of five; OphSmart manages four repurposed drugs and four drug candidates with only thirty people, while the OpteX management team connects clients and partners with a staff of fifty, who are also involved in other activities. Activities are performed at the margins of the value chain, accessing it through partners, sourcing innovation from other firms or connecting companies together to make deals. In these business models, firms articulate knowledge in original ways to produce new drugs or to offer new and highly specialised services to the market. These models involve managing an array of partners and focus expertise at critical moments: accordingly times to market, risks and investment requirements are all reduced compared to the traditional drug discovery business models of fully integrated pharmaceutical companies.

4.2 PROCESS OPTIMIZATION ACTIVITIES

This range of activities deals with optimising drug development R&D or production processes by making them more efficient, or improving linkages between the two. Optimisation can cover services, research tools or production processes. Activities in these process optimisation business models are not core to the main value chain, but provide services for value chain actors. The firms involved provide the same kind of actions for any product, corresponding to the ‘layer player’ archetype (Schweizer, 2005). With short times to market these

business models generate cash in the short term. In our firms we found two such business models.

- The *Technology Platform business model* (OpteX's initial business model) generally focuses on the early drug development phases, and includes optimising engineering and technological developments, molecule development, screening, etc. They are many forms of such platforms (including open technology or proprietary platforms, etc.) but broadly speaking companies operating them provide technological developments through service contracts or by acting as co-developers at specific product development steps. This technological development activity creates value, which is then captured through the price of the service or by being linked to the success of the co-developed drug or technology. The level of promise is low and time lags are short to medium. Levels of risk, interdependency and expected returns depend on how the activity is structured - they are low in the simpler service contract case, or medium when activities are carried through co-development partnerships.

- The *Contract Manufacturing business model* (another in OpteX's portfolio) are often called CMO (Contract Manufacturing Organisation) structures, and are based on optimisation of the processes of producing preclinical, clinical and final batches for other value chain actors.

Table 10 illustrates the adapted biopharmaceutical industry business models based on these three activities as observed in our four case firms. Each business model improves at least one of the criteria: collaboration for discovery models reduce risk; knowledge orchestration models maintain high returns and

limit risks; and process optimisation models shortens times to market. The case firms have all developed specific business models within the same industry that organise their activities so they create value by addressing specific customer needs, and allow them to capture value in the process so as to fund their ongoing existence.

Business model	Firm	Generic activity	Interdependency	Level of promise	Time lag	Risks	Expected returns
Collaboration for discovery	OphSmart, Emics	Discovery	High	High	Long	High	High
Virtual	OphSmart, Emics, Betwin	Knowledge architecture	High	Medium	Medium	Medium	High
Repurposing	OphSmart	Knowledge architecture	High	Medium	Medium	Medium	High
Technology brokering	OpteX	Knowledge architecture	High	Low	Short	Low	Low
Technology platform	OpteX	Process Optimisation	Med./High	Low	Short/Medium	Low/medium	Medium
Contract manufacturing	OpteX	Process Optimisation	Low	Low	Short	Low/Medium	Medium

Table 10: Adapted business models

5. BALANCING A BUSINESS MODEL PORTFOLIO

At their initial stages, the four companies we studied had sought business proposals that would be attractive to both consumers and investors in a sector where drug discovery and development companies were keen to reduce the time lag between investment and returns, downsize risks and handle interdependencies in ways that allowed them to keep returns high. So these small firms had to find business models that were alternatives to the fully integrated biopharmaceutical company model, and/or combine different business models. Building a portfolio of business model appears to be a strategy than can offer small firms a way to enhance and balance their expected returns, and OphSmart, Emics and OpteX all have business architectures that involve managing several

business models simultaneously, each covering two generic activities. But the cases also suggest that, when the expected returns seem likely to be limited, actors find ways of adapting their activity so as to address larger numbers of customers, or to reduce the investment levels required. A key issue for companies like Betwin is to keep promise levels high and moderate time lags and risks in order to attract and retain investors by redeploying or extending the same business logic towards additional consumers in different markets. Six different business models were observed in our four cases companies: Table 11 outlines each firm's business model portfolio, and emphasises the relationships between its business models and the generic activities they mobilise. To summarise them:

- ***OphSmart's business model portfolio*** combines three business models to balance time lag, risks and interdependency and keep returns on investment high. All activities are intertwined to benefit from spillovers: whether a molecule is discovered in-house or repurposed from another environment, it is developed via the virtual development business model. Business models are organized so as to capture value at different value chain stages.

- ***Emics' portfolio*** contains two business models each based on a single generic activity, allowing it to balance time lag and risks. While their levels in the discovery-based business model can be expected to be high, they are balanced by medium levels in its knowledge orchestration activity, lowering the levels in the firm overall.

• **OpteX's three business models** do not promise high returns, but time lags are short and risks low, allowing it to generate short-term rents successfully. OpteX originally built on process optimisation to manage two internally coherent business models - technology platform and CMO - activities that followed the same sequential drug development steps and were based on the same optimisation business logic. But the firm subsequently detected an opportunity to act as a technology broker in the value chain. This involved exploiting the strong network of clients it had developed via its original business models – they naturally became both sources and customers for its new technology brokering model, with OpteX acting as a link between them. OpteX was able to align this new activity coherently both with its business sector and with its existing optimisation activities. Once these three business models are stabilized, the company will be able to take more co-development risks in its technology platform business model.

• **Betwin has one business model** which it has replicated continuously. Focusing on new opportunities created by intermediary markets, this model assures it a medium time to market with medium risks and promises high returns to investment. Betwin's founders developed capabilities to detect molecules and to organise networks to deliver them, and, recognising this as a new value chain opportunity, adapted the firm's business logic specifically to match this profit zone. The firm is organized on a virtual business model, buying early developed molecules to create value for its customers, and specifically adapts the business model of each virtual company to exactly match the identified profit zone.

	OphSmart	Emics	OpteX	Betwin
Business models	1. Collaboration for discovery 2. Virtual 3. Repurposing	1. Collaboration for discovery 2. Virtual	1. Technology Platform 2. CMO 3. Technology brokering	1. Virtual
Generic activities	1. Drug discovery 2. Knowledge architecture	1. Drug discovery 2. Knowledge architecture	1. Process optimization 2. Knowledge architecture	1. Knowledge architecture
Relationships between business models	Complementary at different value chain stages	Complementary at different value chain stages	Complementary resources	Replication of same business model into new markets
Therapeutic domains	Identical	Identical	Identical (or close)	Different

Table 11: Business Models Portfolio

These four companies show that business models can be balanced to ensure short or medium times-to-market. This is important for small companies, as it is difficult for them to survive the long period (maybe twelve years) without turnover and profit involved in longer-term models. Long time lags between investment and the first generation of turnover can often lead to rejection by investors, whereas being able to promise mid-term rents can reassure shareholders that they will see a return on their investment within five years.

The drug development route is long and highly risky – although if a drug becomes a blockbuster the firm will hit the jackpot. To cope with this polar situation, firms invest in different business models to limit their level of risk and to reduce the time lags between returns and investments for at least some part of their activities. Within the generic drug discovery activity, firms form alliances to reduce risks and to benefit from additional external competencies to help them develop new drugs. These activities will often necessitate being involved in dense networks, so they need to be able to manage interdependencies effectively. Firms investing in knowledge orchestration are also highly interdependent, since

their activities also involve managing linkages with other actors. Finally, firms whose business is to optimise other actors' production processes again depend on these partners. These business model portfolios portray interesting links between levels of promise and interdependency. Compared to fully integrated pharmaceutical companies, small firms have found ways to promise high value and keep risks medium and time lags acceptable, provided they accept high levels of interdependency. So firms running these new business models are, typically, involved in dense networks, sharing both returns and decisions.

6. DISCUSSION

We follow Baden-Fuller and Morgan in emphasizing the role of business models as activity models that describe how firms operate in various generic ways, and then allow their activities to be classified according the model they follow. We propose the notion of the *business model portfolio* to define a range of different activities a firm undertakes to allow it to meet different consumers' needs and build the idiosyncrasy of its bundle of activities. Business model portfolios highlight the specific combination of resources required to deliver value propositions. The 'recipe-and-dinner' analogy proposes a shorthand way to characterise business models and business model portfolios as ways to articulate original combinations of activities within small firms.

The business model concept highlights how, within the same industry and enacting the same activity, there are different ways to make money: the concept is a tool to position the value proposition in the value chain. The specialisation and division of work within the value chain has created

opportunities for mature firms to design new business models and new value propositions. Small biotechnology firms have transformed their ways of creating value from their activities, and creating original business models has lead them translate their core competencies in various ways. Portfolios of business models are characteristic of mature firms that have developed from the start-up phase (based on a single business model) to managing a more complex architecture designed to allow them to reduce risks and maintain equilibrium across a variety of activities. The concept focuses on the internal balance of the firm activities. Our case studies reveal that firms tend to add activities that relate to some aspect of their existing ventures, either based on the same core competence or developed to exploit certain common technological and market characteristics. Different business models can be driven by similar business logics to extend the market niche addressed or the services or products offered to similar audiences. Or companies may run parallel or successive business models to cover more sectors of their value chain, and their consecutive articulation can allow the firm to benefit from synergistic effects, creating more value for customers and thus (hopefully) more for the firm to capture as profit.

The concept of the business model portfolio relates to corporate strategy as a way to combine market, business and overlap activities to address different clients and markets. Table 12 presents the different strategic positions of our case firms' business model portfolios, emphasising the two main dimensions which fundamentally govern the organisation of the firm's activities - the level of promise and the level of interrelatedness between its business models – and illustrates how firms balance these two factors. When firms

promise a lot, they increase their dependence on other actors, on venture capitalists to invest in long term development, on public authorities for subsidies and on scientists and universities for long term collaborations. Firms that can reach the market quickly do not usually need to promise so much, and so can remain independent.

		Level of promise		
		Low	Medium	High
Business model interrelatedness	Highly interrelated	Low expected returns for firms mainly involved in service activities who may serve different interrelated customers.	The firm addresses the same market balancing long time lag business models based on the product development against short time lag business models such as those based on knowledge architecture	High expected returns. The firm is highly dependent on external funding. Long time lag. Highly risky for the firm which may generate rents on the long run but the question of rent appropriation remains open
	Disconnected	Pure diversification, based on different activities.	Running short and long time lag disconnected activities to balance the portfolio.	The firm is investing simultaneously in highly risky businesses. Based on diversification, such a strategy is too risky for independent firms. Only subsidiary companies may invest in such a strategy.

Table 12: Balancing business model portfolios

A business model portfolio is a strategy tool that can open pathways of thinking about combining internal activities and external demands. Building and managing such portfolios is a strategy that has allowed small European biotech firms to develop value propositions that balance the time lags between investments and revenues, the risks and the expected returns of their varied

activities, as well as their levels of interdependence with other actors. Running a portfolio of simultaneous but disconnected business models represents a diversification of activities, which can be a highly risky strategy for small independent firms where time lags are long. Lacking strong (or even any) revenue streams means the firm must fund its day-to-day activities through venture capital, which in turn means it has to convince investors to support disconnected activities, which is virtually impossible. Shorter time-lags between investment and returns will tend to lower these risks, and running disconnected business models with different time horizons can allow shorter time-lag activities to fund those with longer time lags, creating an overall balance of risks, expected returns and cash generation at a medium level.

When the firm's strategy is realised via a portfolio of interrelated business models, the firm can articulate different activities, but based on the same competence. Firms involved only in drug development face highly risky activities and articulating different activities around the same technology or competence can help balance their returns and time horizons. The business models portfolios built by OpteX, OphSmart and Emics balance time lags and business model interdependencies, offering these entrepreneurial firms a range of strategic options. In the cases under analysis, business model portfolio development based on interconnected business models appears to be successful strategy that allows young firms to limit their risks and benefit from their competencies in different ways.

CONCLUSION

The need to understand business models and business model portfolios – as concepts and as tools – will intensify as start-ups and small firms increasingly become the cornerstones of economic development. The concept of the business model bridges internal organisation and external demands. A business model portfolio encapsulates the firm's strategy of balancing levels of promise and of interdependence with other actors across multiple activities. It conceptualises firm diversification within the same industry to generate and capture rents. Finally it illustrates two generic strategies: *core competence extension* to enlarge markets and address additional customers, and *core competence redeployment* to serve new markets with the same core competence.

The analogy between the business model portfolio and the dinner is fruitful as it offers a concise and shorthand way to describe and characterise firm activities which provides managers with principles rather than templates – general ideas and guidance to be adapted to the singular situation. Cooking a dinner also calls for contextualisation: the cook tries to adapt the dinner to his perceptions of his guest's expectations. The specificity of the main dish - occasioned by the cook's choices and adaptations, together with his choices of complementary elements (entrée, wine, desserts, etc.) - are what make the overall dinner 'cooked to order' - uniquely appropriate to the situation. In the same way the specificities of its business model portfolio - the choices managers make in its building, by creating business models on complementary resources

or addressing new markets with the firm's existing core competence - ensure the idiosyncrasy of the firm.

For managers, the concept of business model portfolios is particularly useful in understanding how firms can pursue multiple business models within one strategy. This meso-level analysis generates descriptions that allow strategists to position firm activities more effectively. In addition, as industries mature, and activities, actors and their relationship continually evolve, business model exploration is increasingly necessary - a company with a balanced business model portfolio can develop its more experimental business models while its other, more established, business models continue to ensure its medium run objectives. The analogy underlines the importance of principles to guide new and emerging activity, while the categorization of business model according their levels of promise and of interdependence provides managers with key landmarks to run existing and new businesses.

For a firm that is deeply embedded in networks, when its frontiers are becoming blurred and its value chain shifting, the notion of the business model portfolio can help improve the coherence of its resource and capability allocations between activities. It can drive an analysis of the firm that enables it to adjust both its position on the value chain and its mechanisms for value creation and capture. Managers who initially developed the business model concept were searching for a strategic tool that could take into account the problems of how to address several markets with pertinent value propositions, and help them develop a flexible architecture to do business in complex environments. As value chains are continually being reconfigured, heralding the

appearance of new zones of profit, a company managing a business model portfolio can more easily deconstruct and reorganise its activities in coherence with both the firm's strategy and the evolving environment. Managing a business model portfolio helps piloting the promises made by the firm to its shareholders and clients, and its interdependencies with other actors, as well as giving clear indications of synergies that exist - or that should or might exist - between its different activities.

CHAPITRE SIX: CONCLUSION

GENERALE DE LA THESE

La question de recherche qui a guidé notre travail interrogeait les déclencheurs de la transformation d'une industrie, ceci au niveau de l'industrie et de l'entreprise. Nous allons maintenant mettre en exergue nos deux contributions théoriques et nos deux contributions managériales qui ont été développées dans les trois articles. Nous discuterons ensuite des limites de notre recherche et des nouvelles questions que celle-ci soulève.

1. CONTRIBUTIONS THEORIQUES

1.1 CYCLE DE VIE D'UNE INDUSTRIE ET LOGIQUE DOMINANTE :

POURQUOI LES DISCONTINUITES TECHNOLOGIQUES NE CONDUISSENT
PAS NECESSAIREMENT A UN CHANGEMENT DE PHASE DE L'INDUSTRIE

Les travaux sur le cycle de vie des industries ont caractérisé trois phases de développement, décrites par de nombreux auteurs (Afuah, Utterback, 1997; Carroll, Hannan, 1989; Klepper, 1997; Utterback, Abernathy, 1975), et synthétisées par Agarwal et Tripsas en phases d'émergence, de *shakeout* et de maturité (Agarwal, Tripsas, 2008). Les travaux issus du courant *Technology Management* (Abernathy, Utterback, 1978; Anderson, Tushman, 1990; Bayus, Agarwal, 2007; Murmann, Frenken, 2006; Tripsas, 1997; Tushman, Rosenkopf, 1992) analysent en profondeur le lien entre technologie et cycle de vie d'une industrie. Ils montrent que la phase d'émergence est rythmée par la compétition entre nouvelles technologies concurrentes d'une part, et entre nouvelles

technologies et technologies existantes d'autre part (Tushman, Rosenkopf, 1992). La phase de *shakeout* est caractérisée par l'émergence d'un *design* dominant (Anderson, Tushman, 1990). Durant la phase de maturité, les technologies sont stables, et la plupart des innovations sont incrémentales (Afuah, Utterback, 1997). Cependant, des discontinuités technologiques peuvent apparaître, et conduire à un changement de phase de l'industrie, vers une nouvelle phase d'émergence ou vers sa disparition (Utterback, Abernathy, 1975). Les mécanismes engendrés par l'apparition de discontinuités technologiques font actuellement l'objet de recherches analysant l'impact de ces discontinuités sur les entreprises établies (Benner, 2010), ou la capacité des firmes à se lancer dans l'exploration de nouvelles technologies (Anand, Oriani *et al.*, 2010).

Les experts de l'industrie du médicament ont décrit une industrie ante-biotechnologies comme stabilisée autour de l'heuristique de la chimie. Avec l'émergence des biotechnologies, de nouvelles technologies apparaissent, et comme le décrit la littérature sur le cycle de vie des industries, ces technologies sont en concurrence entre elles et avec les technologies existantes (Tushman, Rosenkopf, 1992). Lorsque l'on analyse l'industrie du médicament trente-quatre ans après la création de la première DBF, il apparaît que l'industrie n'a pas évolué suivant le cheminement décrit par la théorie. L'introduction de discontinuités technologiques importantes, à la fois *competence-destroying* et *competence enhancing*, n'a pas fait basculer l'industrie vers une phase d'émergence. L'innovation technologique ne suffit pas à rythmer le cycle de vie de cette industrie de hautes technologies.

Nous argumentons qu'il existe dans les industries une logique dominante qui constitue un cadre général dans lequel les entreprises créent et capturent de la valeur. Nous définissons la logique dominante d'une industrie comme « *a general framework within which industry firms conceive what their consumers want and how best to serve them, and thus –depending on what opportunities they detect- design their strategies and business models* » (Sabatier, Kennard *et al.*, 2010), à partir de travaux de Bettis et Prahalad (Bettis, Prahalad, 1995; Prahalad, Bettis, 1986). La logique dominante s'articule autour de trois éléments :

- Le type de proposition de valeur faite aux clients : les entreprises de l'industrie basent les propositions de valeur majoritairement sur du service ou sur des produits. Les business models des entreprises étant centrés sur la manière dont l'entreprise délivre de la valeur à ses clients (Teece, 2010), cela conditionne la structure organisationnelle, ainsi que les ressources et compétences des firmes (Demil, Lecocq, 2010).
- Les réseaux et leur orchestration : les groupements d'acteurs reliés entre eux (Orsenigo, Pammolli *et al.*, 1998; Powell, 1990) et l'orchestration de ces groupements font partie de la logique dominante car ils influencent les mécanismes de création et de capture de valeur au niveau de l'industrie et des firmes. Des réseaux orchestrés par de grands acteurs permettent à ces entreprises *hub* (Dhanaraj, Parkhe, 2006) de déterminer comment la valeur est partagée entre les différents membres du réseau.
- La structure de la chaîne de valeur : la chaîne de valeur de l'industrie peut être stable ou en perpétuelle évolution. La division du travail peut être importante, la chaîne de valeur est alors fragmentée, ou *a contrario*

la division du travail est faible et la chaîne de valeur est très intégrée. En fonction de la structure de la chaîne de valeur, l'industrie sera plus ou moins organisée autour de réseaux d'entreprises et les acteurs seront plus ou moins intégrés et spécialisés.

La logique dominante de l'industrie conditionne les business models des entreprises, car les business models, tels que Demil et Lecocq les définissent (2010), sont composés d'une proposition de valeur délivrée au client ; de la structure organisationnelle qui prend en compte les liens avec d'autres organisations afin de réaliser la proposition de valeur ; et des ressources et compétences mobilisées, celles-ci pouvant être externes à l'entreprise selon la structure de la chaîne de valeur de l'industrie.

Nous avons caractérisé la logique dominante actuelle de l'industrie du médicament par :

- les propositions de valeur les plus valorisées sont basées sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments à destination de grandes pathologies, ce qui suit donc une logique de produit ;
- les nombreux réseaux et alliances sont généralement orchestrés par de grandes entreprises. Celles-ci déterminent comment la valeur est répartie entre les membres du réseau ;
- la chaîne de valeur est fragmentée et stable, cela permet à de nombreuses entreprises d'être spécialisées dans quelques étapes du développement. Les dernières étapes de la chaîne de valeur sont des actifs complémentaires spécialisés, tels qu'ils sont définis par Teece

(1986), et cela permet aux grandes firmes qui les possèdent, et qui orchestrent les réseaux, de s'approprier une bonne part de la valeur capturée.

Lors de l'émergence des discontinuités technologiques provenant des biotechnologies, les entreprises établies ont réussi à maintenir la logique dominante préexistante en la faisant évoluer à leur avantage : le type de proposition de valeur n'a pas changé, les discontinuités technologiques, dans une logique produit, ne remettaient pas en question les propositions de valeur délivrées au patient. Les réseaux ont été dès le début orchestrés par les moyennes et grandes entreprises pharmaceutiques, et comme celles-ci possèdent l'accès aux actifs complémentaires spécialisés situés en fin de chaîne de valeur, elles s'approprient une grande part de la valeur créée. La chaîne de valeur de l'industrie, en allant vers la spécialisation du travail et la fragmentation, renforce la dominance des entreprises qui contrôlent les réseaux et les actifs complémentaires. Les entreprises de biotechnologies, et plus tard celles de bioinformatique, ont pénétré l'industrie du médicament sans remettre en cause la logique dominante, contraintes par la stratégie des entreprises existantes. Malgré les discontinuités technologiques, les entreprises de biotechnologies et de bioinformatique n'ont pas pu conduire à un changement de phase, vers une nouvelle phase d'émergence de l'industrie ou vers sa disparition.

Notre première contribution complète les travaux existants sur le cycle de vie des industries avec le concept de logique dominante, et offre d'analyser les transformations d'une industrie en tenant compte de l'évolution technologique et de la transformation de la logique dominante.

1.2 LES MECANISMES DE REMISE EN QUESTION DE LA LOGIQUE DOMINANTE D'UNE INDUSTRIE: NOUVELLES PROPOSITIONS DE VALEUR, ORCHESTRATION DES RESEAUX, ALLIANCES AVEC DE GRANDS ACTEURS D'AUTRES INDUSTRIES, ET PORTEFEUILLES DE BUSINESS MODELS

Notre deuxième contribution théorique est de proposer quatre mécanismes de remise en cause la logique dominante d'une industrie. Nous présentons ici ces mécanismes en rappelant dans quel chapitre de la thèse chacun a été analysé. Le tableau 13 synthétise comment chaque article a amené à l'identification du mécanisme grâce à la question de recherche, la méthodologie, les résultats et la théorisation des résultats. La figure 13 représente l'interrelation des quatre mécanismes cherchant à transformer, voire à conduire à la rupture de la logique dominante.

Le premier mécanisme est l'émergence de nouvelles discontinuités technologiques basées sur des propositions de valeur en rupture avec les propositions de valeur existantes. Nous avons décrit dans le chapitre trois ces discontinuités technologiques, telles que la médecine personnalisée, les nanobiotechnologies ou la biologie systémique, qui ne proposent plus au patient un produit, mais un service. En passant de propositions de valeur pour les patients basées sur le produit, à des propositions de valeur basées sur le service, c'est à la fois les schémas de création et de capture de valeur qui sont remis en question. Ce changement implique une reconfiguration de la chaîne de valeur et des réseaux existants en faisant entrer de nouveaux acteurs.

Le second mécanisme concerne la prise d'une position plus centrale dans les réseaux d'innovation par les jeunes entrants. Sur la base de l'article de Dhanaraj et Parkhe (Dhanaraj, Parkhe, 2006) définissant le concept de *hub firm*, nous observons que de jeunes entrants sont également capables de prendre une position centrale dans les réseaux d'innovation. Nous expliquons dans le chapitre quatre que ces jeunes entrants cherchent ainsi à mieux capturer la valeur créée par leur organisation. Dans une industrie où la chaîne de valeur est très fragmentée et où des entreprises sont très spécialisées dans la réalisation de fragments de cette chaîne, la position centrale dans les réseaux permet de contrôler l'appropriation de la valeur. Nous montrons qu'aujourd'hui de petits acteurs peuvent prendre le rôle de coordinateur central, et ainsi remettre en question celui tenu jusque là par de grandes firmes.

Le troisième mécanisme est l'entrée de grands acteurs provenant d'autres industries, et créant de nouvelles alliances avec de jeunes firmes établies. En effet, ces grands acteurs peuvent rendre obsolètes les actifs complémentaires spécialisés (Teece, 1986) qui aidaient les entreprises pharmaceutiques à maintenir la logique dominante. Nous argumentons dans le chapitre trois que de grandes entreprises provenant entre autres des industries du semi-conducteur ou de l'information, pourront à moyen terme transformer la logique dominante de l'industrie. Les travaux de Bayus et Agarwal ont d'ailleurs montré que l'expérience des firmes avant leur entrée dans une industrie a un impact positif sur la survie de celles-ci (Bayus, Agarwal, 2007). Les nouvelles approches, telles que celle de la médecine personnalisée, constituent des opportunités pour les grandes entreprises diversifiées d'entrer dans l'industrie du médicament. Ces grands acteurs externes ont, de plus, la possibilité de forger des

alliances avec les PME qui cherchent à créer de nouveaux réseaux. Les alliances avec de grands acteurs d'autres industries apparaissent comme un important mécanisme favorisant la rupture de la logique dominante.

Le quatrième mécanisme est le management de portefeuille de business models dans les entreprises jeunes, celles qui ont amené des discontinuités technologiques mais qui ont été contraintes à créer des business models conformes à la logique dominante. Nous montrons dans le chapitre cinq que ces jeunes entrants cherchent des moyens de créer et capturer de la valeur différemment. Nous analysons comment, dans l'industrie du médicament, ces jeunes entreprises créent des portefeuilles de business models originaux. Ces portefeuilles sont à la fois orientés vers l'exploration et l'exploitation d'opportunités. Ils permettent de développer des business models très innovants par rapport aux schémas traditionnels de création et de capture de valeur, qui sont alors soutenus par des business models en adéquation avec la logique dominante. Ce mécanisme est également lié aux autres mécanismes car une entreprise peut, grâce à son portefeuille de business models, s'engager dans le développement de discontinuités technologiques comportant de nouvelles propositions de valeur, s'allier avec de nouveaux entrants, et s'impliquer dans des réseaux qui ne sont plus contrôlés par de grandes entreprises établies.

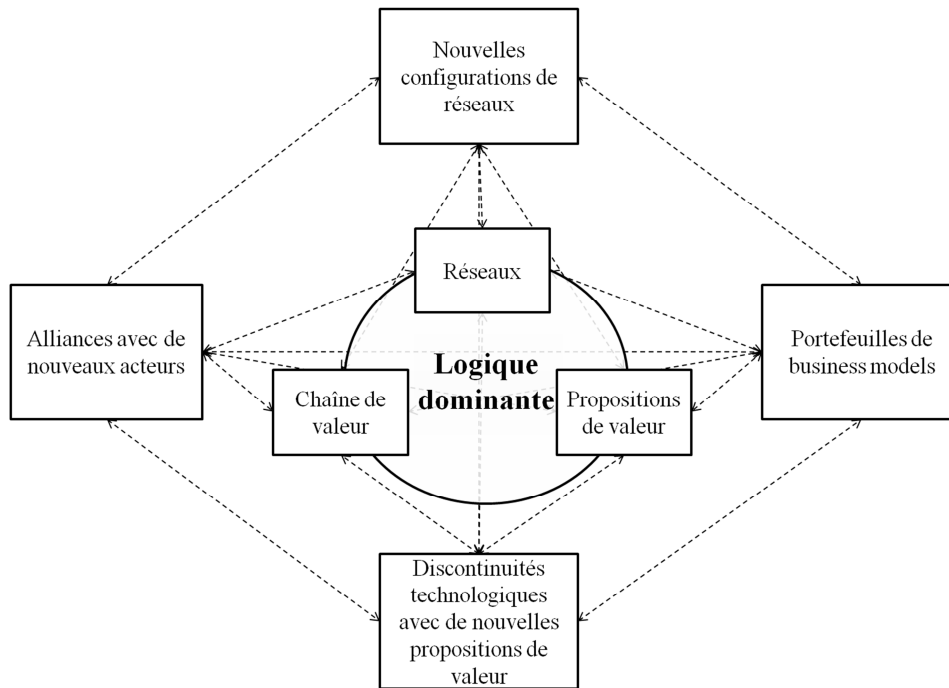


Figure 13 : liens entre les mécanismes et leur action sur la logique dominante.

Notre deuxième contribution théorique complète les travaux existants sur le cycle de vie des industries en proposant quatre mécanismes de remise en question de la logique dominante. Parmi ces quatre mécanismes, deux sont existants dans l'industrie du médicament (l'orchestration de réseaux et les portefeuilles de business models); et deux sont émergents (nouvelles propositions de valeur, et alliances avec de grands acteurs d'autres industries). Enfin, le quatrième mécanisme caractérisé, le management de portefeuille de business models par de jeunes entreprises, complète les travaux sur le renouvellement de business models des entreprises (Chanal, Caron-Fasan, 2010; Doz, Kosonen, 2010; Voelpel, Leibold *et al.*, 2004), et le design de business models (Smith, Binns *et al.*, 2010; Sosna, Trevinyo-Rodriguez *et al.*, 2010).

	Question de recherche	Niveau d'analyse	Méthodologie	Mécanisme observé	Théorisation du mécanisme
Chapitre trois	Pourquoi et comment de nouveaux business models émergent-ils ? Lorsqu'une industrie rencontre des discontinuités technologiques, quels sont les déclencheurs de la rupture de la logique dominante ?	Industrie et entreprise	Etude experts, études de cas des entreprises de bioinformatique	1. Emergence de discontinuités technologiques promouvant de nouvelles propositions de valeur, 2. Alliances avec des grandes entreprises diversifiées externes à l'industrie.	1. Le changement de focus de la proposition de valeur est un des facteurs conduisant à la remise en question de la logique dominante. 2. L'intervention de grandes entreprises d'autres industries est nécessaire pour remettre en cause la logique dominante, notamment grâce à de nouveaux actifs complémentaires spécialisés.
Chapitre quatre	Comment de petites entreprises orchestrent-elles des réseaux ? Quelles sont les différentes configurations de ces réseaux ?	Entreprise	Etudes de cas de quatre entreprises de biotechnologies	De petites entreprises de biotechnologies sont capables d'orchestrer des réseaux d'innovation en tenant le rôle de « hub firm »	Dans une industrie où la chaîne de valeur est très fragmentée et où des entreprises sont très spécialisées dans la réalisation de fragments de cette chaîne, la position centrale dans les réseaux permet de contrôler l'appropriation de la valeur. Avec la maturité, de petits acteurs peuvent prendre le rôle de coordinateur central et ainsi remettre en question celui tenu jusque là par de grandes firmes.
Chapitre cinq	Comment de petites entreprises peuvent-elles utiliser différents business models pour créer et capturer de la valeur tout en assurant la viabilité de la firme à moyen terme et son développement à long terme ? Comment utiliser un portefeuille de business models en tant qu'outil de conception de la stratégie d'une PME évoluant dans une industrie de hautes technologies ?	Entreprise	Etude expert et études de cas de quatre entreprises de biotechnologies	Emergence d'une multitude de business models dans les entreprises de biotechnologies, les managers conçoivent des portefeuilles de business models pour assurer à moyen terme la viabilité de la firme et à long terme son développement.	Pour entrer dans une industrie, les promoteurs de discontinuités technologiques se sont conformés à la logique dominante de l'industrie dans le cas du médicament ; et une fois l'incertitude technologique diminuée ils créent des portefeuilles de business models pour avoir simultanément des business models conformes et en rupture avec la logique dominante.

Tableau 13 : Place des mécanismes caractérisés et analysés dans la thèse.

2. CONTRIBUTIONS MANAGERIALES

Notre thèse apporte deux contributions managériales. D'une part nous proposons un outil de conception de la stratégie pour des PME évoluant dans une industrie de hautes technologies. D'autre part nous proposons des pistes de réflexion pour l'élaboration de la stratégie d'entreprise des entrepreneurs de l'industrie du médicament.

2.1 LE MANAGEMENT D'UN PORTEFEUILLE DE BUSINESS MODELS COMME OUTIL DE LA STRATEGIE

Les dirigeants de PME innovantes sont souvent confrontés à une situation paradoxale : ils doivent à la fois promettre à leurs financeurs des retours sur investissement intéressants ; et respecter un niveau de risques acceptable. Simultanément, en ayant des ressources et des compétences limitées, ces dirigeants doivent développer des technologies prometteuses à long terme mais assurer la viabilité de l'entreprise à moyen terme.

Nous proposons dans le chapitre cinq un outil de management du portefeuille de business models. Cet outil permet de confronter les promesses faites aux parties prenantes, et les risques pris pour chaque business model. En équilibrant ce portefeuille au niveau des risques, des revenus attendus, de l'interdépendance avec d'autres organisations, et du temps entre investissement et revenus; les dirigeants peuvent développer de nouveaux marchés, atteindre de nouveaux clients, ou construire de nouvelles activités en assurant la rentabilité de la firme à moyen terme et sa pérennité à long terme.

Cette méthode, décrite de façon pédagogique dans l'annexe quatre, consiste à faire l'inventaire des business models existants, et à identifier pour chacun d'eux le niveau de promesses et de risques. En plaçant les business models dans une représentation graphique, le dirigeant pourra mettre en évidence si son portefeuille est équilibré, c'est-à-dire que l'entreprise a des business models peu prometteurs mais peu risqués qui lui permettent d'assurer ses revenus à moyen terme, et des business models plus prometteurs et plus risqués à long terme, lui permettant d'investir sur les innovations et les technologies du futur. Cela est essentiel car dans les industries de hautes technologies, les entreprises ont besoin de préparer aujourd'hui les technologies qui potentiellement seront sur le marché demain. Elles doivent faire des paris risqués, mais prometteurs. Ensuite, l'équipe dirigeante doit s'interroger sur les évolutions de l'industrie et sur les marchés ciblés. Elle doit définir une vision stratégique qui sera mise en œuvre à travers les business models. En raisonnant à partir de la vision stratégique, des business models existants, et des synergies potentielles entre les business models actuels et futurs, les dirigeants de l'entreprise pourront identifier puis mettre en œuvre un portefeuille de business model, et l'équilibrer selon les niveaux de promesses et de risque, à moyen et long terme.

L'analyse par les portefeuilles de business models a également l'avantage de sortir des cadres de pensée habituels de la stratégie où l'on segmente la firme en domaines d'activités stratégiques. Plutôt que de prendre un couple marché-produit comme unité d'analyse, nous prenons ici les business models. Cela segmente alors l'entreprise selon le type de proposition de valeur qu'elle va délivrer au client. Avec la prise en compte des promesses et des risques à moyen et long terme, les dirigeants de PME de hautes technologies

peuvent aussi construire la combinaison spécifique de ressources et de compétences qui sera la source de son avantage concurrentiel.

2.2 L'ENTREPRENEUR A L'ASSAUT DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, OU COMMENT UTILISER CETTE THESE POUR CONCEVOIR LA STRATEGIE DE SON ENTREPRISE

La thèse, dont la pertinence a été constamment validée auprès de la communauté des managers de l'industrie, et qui a été réalisée dans une entreprise de biotechnologies peut être utilisée pour concevoir la stratégie d'une entreprise de l'industrie. L'entrepreneur à l'assaut de l'industrie du médicament y trouvera des pistes de réflexion pour imaginer la stratégie de son entreprise, et nous lui proposons ici une relecture de la thèse sous cet angle de vue.

L'entrepreneur a pour problème principal de concevoir un ou plusieurs business models qui lui permettront de créer de la valeur pour ses clients, et de capturer cette valeur pour son entreprise. Or, les règles du jeu lui sont très défavorables : ce sont les grandes entreprises établies qui réalisent le plus de profit, car elles maîtrisent les réseaux d'innovation et la fin de la chaîne de valeur. Autrement dit, ces grandes entreprises possèdent les actifs complémentaires spécialisés (Teece, 1986) - les ressources et compétences nécessaires au développement de l'innovation qui permettent à ceux qui les détiennent d'être incontournables et de capturer plus de valeur.

La logique dominante de l'industrie s'articule autour de trois axes (chapitre trois de la thèse). Le premier est celui de la proposition de valeur développée par les entreprises : l'objectif est de proposer des médicaments pour

un grand nombre de patients. L'obtention d'un *blockbuster* – médicament dont le chiffre d'affaire dépasse 1 milliard de dollars – est le rêve de tout dirigeant. Le second est un fonctionnement en réseaux d'innovation orchestrés par un acteur central, en général une grande entreprise. Cet acteur central dirige et coordonne le développement du médicament, maîtrisant le partage de la valeur capturée. En théorie il rétribue chaque membre du réseau selon sa contribution au développement du médicament : *royalties* pour les uns, paiement d'un service ou des produits pour les autres. Le troisième est une fragmentation de la chaîne de valeur du médicament, c'est-à-dire que chaque étape menant de la recherche fondamentale au médicament délivré au patient peut être réalisée séparément par des entreprises spécialisées. Les petites entreprises de biotechnologies sont souvent positionnées sur le début de la chaîne de valeur, tandis que les dernières étapes –grands essais cliniques, interactions avec les organismes de contrôle, distribution – sont maîtrisées par les grandes entreprises biopharmaceutiques.

Nous l'avons vu avec les entreprises de biotechnologies, malgré toutes les innovations qu'elles ont apportées à l'industrie du médicament, la logique dominante les contraint. Elles créent beaucoup de valeur mais en capturent peu (Durand, Bruyaka *et al.*, 2008). Comment un entrepreneur, promoteur d'innovation technologique, peut-il créer des business models lui permettant de capturer autant de valeur qu'il en crée ? Peut-il concevoir des business models en rupture avec la logique dominante de l'industrie qui lui est défavorable ? Peut-il véritablement proposer une logique alternative à celle de l'industrie du médicament telle qu'elle est aujourd'hui ? Voici quatre pistes de réflexion qui vont lui permettre de concevoir des business models en rupture avec la logique dominante.

Première piste, à la fin des années 1990, le modèle de l'entreprise virtuelle faisait grand bruit dans l'industrie du médicament (Weisenfeld, Reeves *et al.*, 2001). Il est apparu en opposition au modèle de l'intégration totale, ce que l'on appelle FIPCO pour *Fully Integrated Pharmaceutical Company*, c'est-à-dire une entreprise réalisant toutes les étapes de la chaîne de valeur ; et a été désigné par le sigle VIPCO, pour *Virtual Pharmaceutical Company*. Des dizaines de modèles ont été testés par les entrepreneurs : de la firme essentiellement composée de financeurs – sorte de coquille vide –, à des firmes semi-virtuelles où des équipes réduites orchestrent l'action de partenaires et fournisseurs pour le développement de médicaments. Petit à petit, un modèle a émergé et semble bien fonctionner. C'est celui de l'entreprise semi-virtuelle réunissant un ou quelques scientifiques de haut niveau, capables de suivre et diriger tout le développement du médicament, et des managers expérimentés ayant de bons réseaux dans l'industrie (chapitre quatre). Ce modèle atteste de la capacité d'apprentissage des petites entreprises au niveau de l'orchestration des réseaux. Celles-ci sont maintenant capables de devenir des chefs d'orchestres du développement, à la place des grandes entreprises établies. L'entrepreneur n'a pas forcément besoin d'aller vers l'entreprise intégrée ; il peut avec une équipe réduite devenir un orchestrateur du développement de médicaments.

Deuxième piste, les petites entreprises de biotechnologies, avec leurs moyens financiers restreints et confrontées à de fortes incertitudes technologiques, sont aussi en train de démontrer la pertinence de développer plusieurs business models simultanément (chapitre cinq). Elles cherchent à équilibrer les promesses qu'elles font à leurs parties prenantes - un potentiel chiffre d'affaire grâce à la réussite de leur technologie ou de leur médicament - ; avec les risques qu'elles prennent : risques financiers, technologiques et de

dépendance à d'autres entreprises partenaires. Pour un entrepreneur voulant rentrer dans une industrie de hautes technologies, un portefeuille équilibré de business models doit prévoir à moyen terme des promesses relativement faibles mais associées à des risques faibles ; et à long terme des promesses beaucoup plus élevée, avec des risques pouvant être plus élevés. Il peut à moyen terme avoir des business models en accord avec la logique dominante, par exemple basés sur des services technologiques pour les entreprises qui développent des médicaments ; et préparer pour le long terme des business models de rupture portant par exemple une innovation technologique majeure. La conception de la stratégie des petites firmes de hautes technologies, par des portefeuilles équilibrés de business models, leur donnera plus d'agilité pour arbitrer promesses et risques, moyen et long terme, adéquation et remise en question de la logique dominante.

Troisième piste qui aidera l'entrepreneur à déjouer la logique dominante : de nouvelles technologies peuvent changer le type de proposition de valeur faite au client (chapitre trois). L'idée audacieuse est d'utiliser les nouvelles technologies non pas pour développer et délivrer des médicaments tels que nous les connaissons aujourd'hui, mais de déplacer la proposition de valeur sur le service, plutôt que sur le produit. Actuellement, ce sont les grandes entreprises qui produisent des médicaments pour des pathologies qui touchent de nombreux patients (diabète, ostéoporose, grippe, etc.). C'est le produit qu'elles développent qui crée de la valeur. Si dans le futur, la proposition de valeur n'est plus sur le produit, alors la maîtrise des actifs complémentaires spécialisés, qui leur permettait de s'attribuer une grande part de la valeur, devient caduque. Prenons un exemple de médecine personnalisée : le patient dépose une goutte de son sang sur un petit dispositif qu'il a chez lui, ce que l'on appelle le *point-of-care*. Le dispositif analyse le sang et en ressort un code. Le patient transmet

alors ce code par internet à une « entreprise de santé » qui l'analyse, et lui donne l'indication du traitement à suivre. Elle pourrait même produire le médicament exactement approprié au patient. Ce n'est plus le médicament qui sera la source de revenus pour l'entreprise, mais le service. La chaîne de valeur traditionnelle du médicament est, dans ce scénario, remise en question. La médecine personnalisée et d'autres approches - nanobiotechnologies, biologie systémique, théranostique, etc.- peuvent conduire à ce type de rupture stratégique, en lien avec la quatrième piste que nous proposons.

Les grandes ruptures stratégiques d'une industrie se font en réalité rarement par de petites firmes entrepreneuriales : les biotechnologies amenaient de véritables innovations technologiques, et ont été portées par de petites structures créées par des chercheurs (Gambardella, 1995b). En se construisant seules et dans la logique dominante, elles ne pouvaient pas négocier avec les grandes entreprises établies de manière équilibrée. Cela suggère qu'une des clés de la rupture stratégique d'une industrie est de s'allier avec de grandes entreprises diversifiées provenant d'autres industries (chapitre trois). Il a été montré que dans l'industrie de l'ordinateur personnel, les entreprises poursuivant une stratégie de diversification d'activités avaient une probabilité de survie plus forte que celle des start-ups entrepreneuriales (Bayus, Agarwal, 2007). Celles-ci ont les moyens de se passer des compétences des grandes firmes de l'industrie du médicament si une nouvelle chaîne de valeur apparaît, et en faisant des alliances avec les PME déjà implantées elles pourront accéder à des compétences et des connaissances déjà existantes. Reprenons l'exemple de la médecine personnalisée : le dispositif de *point-of-care* nécessite un développement technologique lié à la microélectronique et à la nanoélectronique, en plus de la biologie. Le traitement de l'information fait

appel à des compétences en informatique et en transfert des données. La réponse thérapeutique sollicite des ressources en bioinformatique et en biologie. Certaines compétences sont externes à l'industrie – microélectronique, nanoélectronique, informatique, traitement des données - tandis que d'autres sont internes – biologie et médecine -, et les grands essais cliniques de la logique dominante précédente disparaissent. Par contre, il faudra travailler à la réglementation autour de ce nouveau mode de traitement. En saisissant l'opportunité de s'allier avec de grandes entreprises diversifiées, l'entrepreneur remettra en cause les actifs complémentaires spécialisés.

A partir des quatre pistes que nous avons détaillées, l'entrepreneur pourra proposer des business models en rupture avec la logique dominante de l'industrie du médicament. La prise de position centrale dans les réseaux d'innovation, les portefeuilles de business models équilibrant conformité et rupture avec la logique dominante, le déplacement de la proposition de valeur du produit vers le service grâce à des innovations technologiques, et les alliances avec de grandes entreprises diversifiées, sont autant de pistes pour imaginer de nouveaux business models et apporter une rupture stratégique dans une industrie où les grands gagnent et les petits ont du mal à faire des profits. Si nous reprenons la figure 2 de la thèse, adaptée du LEEM, nous voyons que la vision des acteurs traditionnels du médicament suit une logique de complexification technologique réifiée dans cette représentation de l'innovation thérapeutique. Nous proposons à l'inverse une nouvelle vision de l'industrie du médicament en transformation, vers une industrie du service et de la santé où le traitement de l'information, la connectivité, la prévention, le suivi des individus s'oppose à « un médicament pour de grandes pathologies ». L'industrie du médicament est encore une histoire de géant toujours vainqueur, mais dont le talon d'Achille est

en train d'apparaître. Reste à l'entrepreneur de trouver la meilleure flèche, et de viser juste.

4. LIMITES ET FUTURES RECHERCHES

Une des limites théoriques de notre travail est l'utilisation nouvelle du concept de logique dominante qui appelle à plus de travaux. Une étude plus large, qualitative et quantitative auprès d'acteurs d'une industrie devrait affiner les caractéristiques de la logique dominante que nous avons identifiées. Les liens entre les différents mécanismes devraient être analysés dans une étude ultérieure, afin de mieux caractériser les processus qui conduisent à la rupture de la logique dominante. Nous devrions pouvoir étudier ces processus dans les années à venir avec les transformations futures de l'industrie du médicament.

Une autre limite est liée à l'objet de recherche : en réalisant tout le terrain de recherche dans l'industrie du médicament, la généralisation des mécanismes proposés quant à la rupture de la logique dominante a besoin d'être éprouvée dans d'autres industries. Les travaux sur les autres industries semblent soutenir ces résultats de recherche : dans l'industrie de la musique, les discontinuités technologiques, venues de la dématérialisation des supports et du développement d'internet haut-débit, auraient pu conduire à un changement de phase de l'industrie. Or, ce ne sont pas tous les petits acteurs qui ont initialement promu la musique en ligne -légal ou illégal- qui ont changé la logique dominante. Il a fallu l'entrée de grands acteurs provenant d'autres industries : la téléphonie mobile ou encore les technologies de l'information. La façon de créer et de capturer de la valeur a réellement changé lorsque des business models de

rupture, portés par de grandes entreprises diversifiées, tels que iTunes avec Apple, ont été conçus (Wunsch-Vincent, Vickery, 2004). Des travaux futurs sur ces quatre mécanismes de transformation d'une industrie devront éprouver la validité de nos résultats dans d'autres industries.

Une autre limite vient des contraintes imposées par cette industrie en particulier : le médicament n'a pas de clients, mais des patients et des prescripteurs. Jusqu'à présent, le rôle des patients a eu relativement peu de poids dans la chaîne de valeur, mais quelques associations de patients commencent à intervenir plus en amont. Dans d'autres industries, les clients vont être associés aux processus de conception et de développement de l'innovation. Ils vont mettre en concurrence plusieurs technologies ou innovation. Enfin, ils ont le choix d'accepter l'innovation ou pas. Dans notre recherche, le rôle du client est donc moins étudié que si nous avions réalisé nos travaux avec pour terrain une autre industrie. Nous n'avons pas non plus étudié l'influence du prix des produits, alors que des travaux sur le cycle de vie des industries ont analysé l'impact des variations de prix sur l'industrie (Agarwal, Tripsas, 2008). En effet, les prix des médicaments sont régis pas les autorités de régulations, les gouvernements et les assurances, en négociation avec les entreprises dans l'industrie du médicament. Le rôle joué par les clients, et l'influence des variations de prix sur l'évolution de l'industrie, sont donc deux paramètres que nous n'avons pu étudier dans l'industrie du médicament.

La difficulté d'accès aux données liées aux coûts des médicaments a aussi conduit à une réorientation du sujet. Nous avons initialement parmi nos objectifs l'analyse de la transformation de l'industrie sous l'angle des coûts de développement des médicaments. Après avoir étudié les seules études

disponibles⁵³ (DiMasi, Grabowski, 2007; DiMasi J.A., Hansen R.W. *et al.*, 1991; DiMasi, Hansen *et al.*, 2003), et tenté d'obtenir des chiffres dans les entreprises, nous avons dû prendre un autre angle de recherche.

Les temps de développement et de commercialisation étant très longs, nous n'avons pas encore accès aux résultats des médicaments développés par certaines des entreprises étudiées. En particulier, les petites entreprises *hub* n'ont pas démontré avoir développé les médicaments à moindre coût. Or, on retrouve aussi dans la littérature des mises en garde contre les *hollow firms* sans réelles compétences techniques (Teece D.J., Rumelt R. *et al.*, 1994). Nous nous interrogeons aussi sur le fait que les relations entre ces *hub firms* et les autres membres du réseau sont essentiellement dyadiques. Une étude complémentaire pourrait analyser et discuter de la compensation de la petite taille de ces firmes, par un plus fort contrôle des flux d'informations entre les membres du réseau ; et des conséquences sur la réussite des projets et des collaborations.

Les deux mécanismes de rupture de la logique dominante en émergence, vont également faire l'objet de recherches complémentaires. D'une part, la reconfiguration de la proposition de valeur devrait permettre d'étudier la redistribution des rôles, la réaction des entreprises établies et l'importance de la réglementation sur l'évolution de l'industrie. Nous suivrons avec attention l'émergence des discontinuités technologiques portant cette nouvelle proposition de valeur et la manière dont elles reconfigureront la chaîne de valeur de l'industrie. D'autre part, les alliances avec de grandes entreprises diversifiées interrogent le rôle de l'entrepreneur dans la conquête de nouveaux marchés et la

⁵³ Ces études sont critiquées par les praticiens concernant la méthode de calcul des coûts et la proximité de ce centre de recherche avec les très grandes entreprises de l'industrie qui alimentent la base de données des auteurs. Voir par exemple Relman AS, Angell M. 2002. America's Other Drug Problem. *The New Republic* December(16): 27-41

création d'une nouvelle industrie. Santos et Eisenhardt ont discuté du rôle de l'entrepreneur individuel (Santos, Eisenhardt, 2009), et il sera intéressant d'observer l'action de l'intrapreneur dans une grande entreprise; et de voir comment des entreprises du semi-conducteur ou des technologies de l'information vont proposer de nouveaux business models. Ceci fait l'objet d'une de nos nouvelles collaborations de recherche où nous étudierons le rôle de l'intrapreneur, ainsi que l'essaimage dans les grandes entreprises diversifiées, aux Etats-Unis et en Europe.

Les progrès scientifiques et technologiques dans les sciences du vivant et en informatique sont en train de faire émerger une nouvelle industrie de l'information de la santé. La quantité de données produites aujourd'hui, tant au niveau de la génétique, de la protéomique, des études *in vitro* et *in vivo* des candidats-médicaments, qu'au niveau des patients eux-mêmes; crée un nouveau défi. L'intégration et l'analyse de ces données va devenir un enjeu important de l'industrie du médicament et de façon plus générale, de la santé. Une partie de nos nouvelles recherches s'intéressent à ces questions de convergence des technologies et de nouveaux business models.

Une autre question soulevée par notre travail, est celle de la création et de la capture de valeur, non plus pour les entreprises, mais pour la société. Nous avons évoqué en introduction les disparités dans l'accès au soin entre pays développés et pays en voie de développement. A travers une collaboration, nous avons commencé à étudier comment des réseaux mêlant entreprises et organismes publics peuvent créer de la valeur au niveau des entreprises - afin de les intéresser au développement d'un vaccin pour des pays représentant un marché faible en valeur et fort en volume -, et capturer de la valeur pour la société – réduction du taux de mortalité, meilleure santé de la population active, etc. Les premiers résultats nous permettent de caractériser ces business models

particuliers, et conduisent à des recommandations pour les business models de partenariats entre organismes publics et entreprises.

Notre ambition dans cette thèse a été d'apporter une contribution théorique aux travaux sur le cycle de vie des industries. Nous avons ainsi proposé le concept de logique dominante d'une industrie, et identifié quatre mécanismes de remise en cause de cette logique dominante. Grâce à cette recherche, nous proposons aussi un outil de conception de la stratégie aux dirigeants et stratèges de PME d'industries de hautes technologies. Pour les managers évoluant en particulier dans l'industrie du médicament, nous avons aussi livré quatre pistes de réflexion qui pourront les aider à forger leur vision stratégique. Nous avons, tout au long de la thèse, cherché à contribuer à la théorie et à la pratique, respectant la rigueur scientifique exigée par une thèse de doctorat d'université, et la pertinence managériale suggérée par le format CIFRE et la discipline dans laquelle nous nous inscrivons.

Jean-Paul Clozel concluait sa leçon inaugurale au Collège de France en disant que la biotechnologie est passionnante pour tout ce qu'elle permet de faire. Nous dirons aussi que les biotechnologies, et d'une manière plus large l'industrie du médicament et de la santé, *le sont plus encore pour tout ce qu'elles permettront de faire, et pour toutes les révolutions attendues dans les années à venir.*

ABREVIATIONS

AFFSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ADN: Acide DesoxyriboNucléique

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

APE: Activité Principale Exercée

CMO: Contract Manufacturing Organization

CRO: Contract Research Organization

DBF: Dedicated Biotechnology Firms

DCF: Dedicated Coordinating Firms

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

FIPCO: Fully Integrated Pharmaceutical Company

ILC : Industry Life Cycle

OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Economiques

PME: Petites et Moyennes Entreprises

VIPCO: Virtually Integrated Pharmaceutical Company

GLOSSAIRE

Anticorps: protéine sécrétée par le système immunitaire, capable de détecter et neutraliser bactéries, virus, toxines et autres agents pathogènes. Les anticorps reconnaissent de manière spécifique des antigènes, molécules étrangères à l'organisme.

Anticorps monoclonal: anticorps ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné.

Biologie moléculaire : Etude des êtres vivants à partir des propriétés et des structures des macromolécules constitutives de leurs cellules.

Biosimilaire : Un médicament biosimilaire est une préparation qui succède à un médicament issu de la biotechnologie dont le procédé de fabrication n'est plus protégé. Les biosimilaires sont comparables à leur préparation de référence sans toutefois leur être identiques.

Générique : Copie d'un médicament original (princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Génie génétique: ensemble des techniques de manipulation génétique de certains êtres vivants (bactéries, plantes, animaux), destinées à leur donner de nouveaux caractères héréditaires utiles pour leur exploitation par l'homme ou à leur faire fabriquer des substances utiles dont la synthèse chimique est difficile ou impossible.

Génome: ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce, patrimoine héréditaire contenu dans chaque cellule et l'ensemble ADN constituant les gènes.

Génomique: Ensemble des disciplines relatives à l'étude du génome incluant la cartographie et le séquençage des génomes.

Génétique: Science de l'hérédité, qui étudie la transmission des caractères anatomiques et fonctionnels entre les générations d'êtres vivants.

Protéome: l'ensemble des protéines d'un organisme, produites par le génome dans un contexte donné. Le protéome dépend du type de cellule, de sa vie, son activité et son environnement.

Séquençage: détermination de l'ordre linéaire des composants d'une macromolécule et en particulier, en génétique, détermination de la séquence des gènes.

Thérapie génique: transfert, dans un génome ayant un gène déficient, d'une copie saine de ce gène afin de corriger les effets.

Thérapie cellulaire: technique médicale qui consiste en l'apport à un organisme de cellules pour prévenir, traiter ou atténuer une maladie.

ANNEXE 1: CURRICULUM VITAE

**Valérie SABATIER**

**Current position: Assistant Professor of Strategy, DBA
Program Director (USA and Switzerland) Grenoble Ecole de
Management**

Contact: DFR Management, Technology and Strategy; 12 rue Pierre Sémard - BP 127 ; F-38003 Grenoble cedex 01; Tel + 33 (0) 4 76 70 65 28; Mob + 33 (0) 6 73 06 11 74;
valerie.sabatier@grenoble-em.com

EDUCATION

Ph.D in Strategy, Grenoble University, France, 2006-2011. Dissertation: “Technological discontinuities and business models: Analysis of the transformation mechanisms in the drug industry”, to be defended in July 2011. Supervisor: Professor Vincent Mangematin.

MSc in Management, Grenoble Ecole de Management- France, 2004-2006. Speciality in Organization Behavior.

MSc in Strategic Management and Organization Theory (Diplôme d’Etudes Approfondies), Institut d’Administration des Entreprises, Grenoble France, 2005-2006. Research dissertation: Enhancing collective competencies in groups.

MSc in Biotechnology, University Montpellier II, 1999-2004. Research project: GP41 and entry of HIV virus in the cell, Laboratory of microbiology and virology, University of Padova, Italy.

RESEARCH**Publications - Peer reviewed journals**

Sabatier V., Mangematin M., Rousselle T., 2010, From Recipe do Dinner: Business Model Portfolios in the European Biopharmaceutical Industry, *Long Range Planning*, 43, 431-447.

Sabatier V., Mangematin V., Rousselle T., 2010, Orchestrating networks in the biopharmaceutical industry: small hub firms can do it, *Production Planning and Control*, 21 (2), 218-228.

Publications - Book chapters

Genet C., Mangematin V., Sabatier V., 2009, Reconfigurer la chaîne de valeur et construire un portefeuille de business models, in *Management de l’Innovation*, coord. S. Le Loarne and S. Blanco, Pearson Education - Handbook in Innovation Management, in French.

Sabatier V., Rousselle T., Mangematin M., 2011, Start-up mid and long term strategic management using a business model portfolio, in *Rethinking Business Models*, edited by V. Chanal, free download online: <http://www.rethinkingbusinessmodel.net>

On-going Papers

- Sabatier V., Mangematin M., Craig-Kennard A., Addressing Nascent Worldwide Industries: From Dominant Logic to Disruptive Business Models, revise and resubmit in a peer-reviewed journal.
- Coblence E., Sabatier V., Articulating growth and cultural innovation in arts museums: the evolving business model of the Louvre, to be submitted fall 2011.
- Sabatier V., Legeard P., Managing Public Private Partnerships for Product Research and Development: a sustainable Business Model, full paper submitted to R&D Management conference in April 2011.
- Walsh S., Sabatier V., Mangematin V., The Rise and Fall of the Dominant Logic: The Role of Corporate Entrepreneurship in Disrupting the Dynamic Equilibrium of the Drug Industry, full paper to be submitted to COMS Conference in July 2011.
- Sabatier, V., Mangematin, V., Rousselle R., Business Models in the Biopharmaceutical Industry, to be submitted to *Nature Biotechnology* in September 2011.
- Blanco S., Genet C., Sabatier V., Kibis Innovation: unlock your business model and imagine your future organisation, paper presented at R&D Management Conference in Manchester UK, June 2010; submitted to an international journal in April 2011.

Other publications

- Sabatier V., Rousselle T., Mangematin V., 2011, Construire son portefeuille de Business Models, *Biofutur*, n°319, p 56-59.
- Sabatier V., 2009, Pleading for ambidextrous business models and the promotion of higher education in developing countries: innovating for the health of all, in *Young Voices in Research for Health*, ed. The Lancet and the Global Forum for Health Research.
- Sabatier V., Rousselle T., Mangematin V., 2008, Going Virtual in the European Biopharmaceutical Industry: Conductors and Oxpeckers Make It. 9th Working Conference on Virtual Enterprises, Poznan, Poland Springer.
- Sabatier V., Mangematin V., 2008, Nanobiotechnologies and healthcare 2025, Science Po Report.

Conferences- *Strategy and Management*

- Commercialization of Micro-Nano Systems Conference, August 2010, Nascent Worldwide Industries: From Dominant Logic to Disruptive Business Models, Albuquerque, NM, USA.
- Innovation Lab, AIM Research, June 2010, Kibis Innovation: Unlock your Business Model, London, UK.
- Asian Institute of Technology, June 2009, Balancing a business model portfolio, Bangkok, Thailand.
- Cass Business School workshop, December 2008, From business model to business model portfolio, London- UK.
- Conference on Virtual Enterprises, Sept. 2008, Going virtual in the biopharmaceutical industry, Poznan – Poland.
- Conference and PhD workshop, European Group for Organizational Studies, July 2008, Amsterdam - Netherlands.
- Frontières Croisées conference, Maison des Sciences de l’Homme, June 2008, Grenoble- France.
- Workshop on Open Innovation, May 2008, Judge Business School & Cambridge University, Business models and open innovation, Cambridge, U.K.

Conferences - *Biotechnology and Pharmacy*

- NanoBioMed, April 2011, Emerging nanobiotechnologies: disrupting the drug industry, BilBao, Spain.
- Espace Mendès France, December 2009, Nanobiotechnologies and business: how companies anticipate new business models, Poitiers, France.
- Lyon Biopôle, July 2009, Business models in the European Biopharmaceutical industry, Lyon – France.
- Drug Information Association annual meeting, June 2009, A typology of business models, San Diego, California, USA.
- Eurobio (European Biotechnology Exhibition), October 2008, Seminar: Alternative Business Models, Chairing of the session and paper presentation, Paris – France.

Awards and grants

- Finalist of the Academic Price in Management, awarded by Syntec Foundation and FNEGE (the French national foundation for research and teaching in management), for the article *From Recipe to Dinner in Long Range Planning*, Paris, April 2011.

Grant from the Drug Information Association to take part in the European DIA Meeting, April 2011, Geneva, Switzerland.

Grant from the French association of University Women to lead a research project about women in the economic world, Mexico, 2010.

Finalist of the international essay competition, awarded by The Lancet and the Global Forum for Health Research, Cuba, 2009.

Invitation by the Drug Information Association to present research results «Business models in the biopharmaceutical industry: a typology» at the DIA annual conference in San Diego, CA, USA, 2009.

Other projects

Laos Graduated Business School Project: lead of a project focusing on the creation of a business school in Vientiane, Laos. Pre-market study, meetings with ministries, companies, politics and potential partners in Laos and Thailand. May 2009 to June 2010.

Communicating research: how can we improve our visibility for «anyone»? On the basis of published articles, writing a script and creating a short movie for «anyone»: <http://www.youtube.com/watch?v=u31cia5aaUs>

Kibis Innovation: with S. Blanco and C. Genet, Professors at GEM, design of a game to help management teams to detect how an innovation can disrupt their existing business model. The game is implemented in a large global company.

Member of the strategic committee of industry and healthcare technologies for the French Government, working group on emerging new fields, since January 2011.

TEACHING AND SUPERVISION

Teaching

Strategy, Grenoble Ecole de Management (GEM), graduated students, 2009-2011; 27-hour course.

Business Plan, GEM, graduated students, 2008 - 2011; 12-hour course

Technology Management, GEM, graduated students, 2009- 2010, 12-hour course

Business models in the biopharmaceutical industry, GEM and Grenoble University, students in MSc in pharmacy, biochemistry and biotechnology; 2009-2011, 12-hour course.

Innovation, GEM, graduated students, 2007-2009; 27-hour course.

Supervision

Master thesis, Public-Private Partnerships business models in the vaccines market, 2010.

Master thesis, Business Intelligence: France versus China, 2010.

MBA Thesis, Bioinformatics business models, 2009.

Master thesis, Cloud Business Intelligence: new decision systems, 2009.

Master thesis, Business models for emerging biotechnology companies in France, 2009.

Master thesis, Industrial Outsourcing in South East Asia, 2008

Master thesis, Creating a consulting company for purchasing in France, 2008.

CORPORATE EXPERIENCE

Research officer in business strategy, PX'Therapeutics, Grenoble, France, 2006-2009.

Major project: bringing conceptual tools for the company's strategy and operationalising it; working with the CEO to propose new strategic options and business opportunities.

Other projects: internal projects about the firm's organisation and human resources management; study about the vaccine market for Raymond James Equity; report about biopharmaceuticals in oncology.

Consultant for Club Méditerranée, 2004 and 2005.

Major project: analysing the impact of the new organisational structure and proposing new tools for career management and talents detection.

ADDITIONAL INFORMATION

Languages

English (advanced), French (mother tongue), Italian (good oral skills).

Training during the Ph.D

Bimonthly seminars « Management, Creativity and Innovative Organisations »; Bioethics and Biotechnology; Intellectual Property; Entrepreneurship; Oral communication.

Membership

Member of the International Federation of University Women (IFUW).
Leader of the research project: «Women and Business Schools: can we find good practices in France to be adapted in Southeast Asia?». Final results presented at the triennial conference IFUW, Mexico, august 2010.

ANNEXE 2: LISTE DES EXPERTS ET EXTRAITS DE VERBATIM

Interviewee No.	Detail
1	Vice-President (in charge of European activities) for one of the largest biopharmaceutical companies.
2	Scientific Director in charge of scientific strategy for a world competitive cluster.
3	Research Director in a National Institute of Health.
4	Head of the pharmaceutical department at the French Ministry of Finance and Economics.
5	Research Director in a Centre for the Study of Drug Development.
6	CEO of European Start-up, a nanomedicine company working on revolutionizing drug delivery.
7	Research Director in a National Health Institute & CEO of European Start-up (founded in 2006) based on a promising technology for radio labeling, preclinical studies and radiopharmaceuticals synthesis.
8	Founder and CSO of European Start-up information technology firm that provides customized IT solutions for drug development and patient observations
9	CEO of European biotechnology medium company proposing high value added services for drug development.
10	CEO of European biotechnology medium company dedicated to the discovery and development of product innovations for a specific disease.
11	CEO of European biopharmaceutical company dedicated to the development of vaccines against infectious diseases.
12	CSO and co-founder of a European biopharmaceutical company developing drug candidates.
13	CSO of European biotechnology medium company developing vaccines.
14	COO of a European biotechnology biopharmaceutical company dedicated to product discovery and development.
15	CFO of European product-based biotechnology medium company.
16	CFO of European biopharmaceutical company quoted on NASDAQ.
17	CEO of a large worldwide bioinformatics company.
18	CEO of a bioinformatics company, major actor of new generation of sequencing instruments.
19	CEO of an emerging bioinformatics company.
20	Research Director in an academic laboratory, using bioinformatics tools.
21	Research Director in a large biopharmaceutical company, using bioinformatics tools.
22	VP of a chem-informatics company.

Nb : Les interviews des experts 1 à 22 ont été utilisées dans le chapitre trois, dans le chapitre cinq seules les interviews 1 à 16 ont été utilisées car nous avons écrit l'article du chapitre cinq avant celui du chapitre trois et pendant ce temps les entretiens des experts en bioinformatique ont été réalisés.

Tableau de verbatim utilisés dans le chapitre cinq :

Discovery	Knowledge architecture	Process optimization
"This business is about finding the most promising drug" Resp. 6 "We discover and patent our drugs and we develop it until phase II" Resp. 11 "the company focuses on the development of its pipeline" Resp. 1 "We take out a patent for every drug candidate" Resp. 1 "These companies are doing in-house research and develop their drugs until phase I or II" Resp. 4 "We negotiate with companies that bring to market innovative drugs." Resp. 4 "The collaboration with the academics is very important. I collaborate with experts of the field in order to find the most promising approach for our vaccines" Resp. 13. "Discovery is the heart of our business" Resp. 1 "We are developing drug candidates and this is what the shareholders are looking at." Resp. 16	"Those companies work in network and buy product they did not discover" Resp. 2 "Cost is one reason to revisit existing drugs and it can be the centre of a business" Resp. 15 "The technology broker are selling intellectual property" Resp. 2 "Our company also proposes a catalogue of drug candidates" Resp. 12 "Our challenge is to create a comprehensive clinical drug library to screen every neglected disease by 2015" Resp. 7 "the virtual companies are developing drug with a network of partners and suppliers" Resp.1 "The drug development is so long and so complicated that often the company who discover the molecule is not the one which brings it to market" Resp. 4	"some technology platforms are quiet big in Europe and have found a profitable market segment because they provide very specific services" Resp. 3 "we provide high value added services for drug development" Resp. 9 "these firms propose advanced tools for research and drug discovery" Resp. 5 "We are specialized in the process development" Resp. 9 "We are a company specialized in clinical trials and sell it as a service" Res. 5 "The companies specialized in safety and evaluation are essential" Resp. 2. "the manufacturing is an important activity and we are working with Contract Manufacturing Organisations which are only doing that" Resp. 14 "We outsource the formulation because it has to be done by specialists" Resp. 10 "This business is about providing customized IT solutions for companies who are developing drugs" Resp. 8. "We also propose specialized tools to follow clinical trials" Resp. 8

ANNEXE 3: EXEMPLE D'INFORMATIONS RECUEILLIES DANS LA PRESSE SPECIALISEE

Revue	Auteurs	Informations recueillies
Nature Biotechnology	(Kessel and Frank 2007)	Tandis que les coûts de développement des médicaments continuent à augmenter et que les marchés publics focalisent leur attention sur des produits en dernières phases de développement, un nombre croissant de possibilités de financement apparait pour les entreprises de biotechnologies ayant des produits en phase précoce de développement clinique.
Nature Biotechnology	(Booth 2007)	Une analyse récente des retours sur investissement dans les entreprises de biotechnologies révèle que les entreprises qui reçoivent le plus ne sont pas forcément celles qui apportent les meilleurs retours.
Nature Biotechnology	(Sheridan 2005)	L'article donne les principaux chiffres du marché mondial des vaccins (entre 1999 et 2003 le marché des vaccins a eu un taux de croissance annuelle de 25% et les revenus estimés sur cette période sont passés de 3,5 millions US\$ à 8,8 millions US\$) ainsi que les différentes techniques de production et des exemples d'entreprises impliquées.
Nature Biotechnology	(Wagner, Dullaart et al. 2006)	L'article fait une étude globale des entreprises travaillant sur la 'nanomédecine' et montre que les nouvelles technologies puisent dans l'industrie du médicament et dans l'industrie du matériel médical.
Nature Biotechnology	(Walsh 2006)	Etude exhaustive de tous les médicaments issus des biotechnologies ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, statistiques sur les biogénériques et les biomolécules en cours de développement.
J. of Commercial Biotechnology	(Fisken and Rutherford 2002)	L'article traite de l'évolution des business models des entreprises de biotechnologies en relation avec les tendances d'investissements dans les marchés Européens publics et privés et en relation avec l'industrie dans sa globalité.
J. of Commercial Biotechnology	(Papania, Campbell et al. 2008)	L'article cherche à analyser comment les entreprises de biotechnologies créent et communiquent leur image de marque à travers leur site internet et à destination de leurs réseaux de partenaires.
J. of Commercial Biotechnology	(Rothman and Kraft 2006)	L'article s'intéresse à l'évolution des entreprises de génomique, montrant qu'elles sont passées du drug discovery au drug development en essayant de se positionner plus en aval dans la chaîne de valeur.
J. of Commercial Biotechnology	(Tucker, Yakatan et al. 2008)	L'article traite des enjeux autour des biogénériques et de l'évolution du cadre réglementaire.
J. of Commercial Biotechnology	(Williams 2007)	À partir de statistiques sur les brevets les auteurs proposent de décrire les 'règles du jeu' dans les biotechnologies et cherchent des indicateurs des futurs développements commerciaux.

Manager un portefeuille de business models : le cas PX'Therapeutics

Valérie Sabatier - *Grenoble Applied Economic Laboratory* et *Grenoble Ecole de Management*

Tristan Rousselle - *PX'Therapeutics*

Vincent Mangematin - *Grenoble Ecole de Management*

Le management d'un portefeuille de business models peut permettre à des petites et moyennes entreprises de haute technologie de prendre des décisions stratégiques. Le cas présente comment PX'Therapeutics, entreprise de biotechnologies française, construit sa stratégie et la traduit dans son portefeuille de business models. Ce chapitre met en avant la démarche méthodologique d'utilisation d'un portefeuille de business models pour assurer la viabilité de l'entreprise à moyen terme et son développement à long terme, en utilisant la grille d'équilibre des business models. Cette grille confronte le niveau de promesses et le niveau de risque global pour chaque Business Model. A l'aide d'un diagramme représentant niveau de risques et de promesses, un manager pourra mettre en évidence l'équilibre de son portefeuille.

INTRODUCTION

Les PME de hautes technologies sont souvent confrontées à des problématiques spécifiques : la prise de risque dans un environnement qui évolue très vite, des investissements importants, le lancement de projets de recherche et développement incertains, etc. Les outils d'aide à la décision, et plus particulièrement de gestion de portefeuille d'activités ou de projets, peuvent rencontrer des limites. Par exemple, une approche du type portefeuille selon la matrice du Boston Consulting Group est difficilement applicable pour une PME de haute technologie : un des écueils de la matrice BCG⁵⁴ est de considérer la position de l'entreprise selon sa part de marché par rapport aux leaders du marché. Or, pour une start-up en microélectronique, la comparaison avec un géant du semi-conducteur conduit à minimiser tout attrait du marché. Autre exemple, la matrice Arthur D. Little⁵⁵ pose le problème d'un outil long à documenter et dont la subjectivité des évaluateurs peut influencer grandement les résultats de l'analyse. Toutes les approches par des outils de conception de la stratégie peuvent être critiquables, il convient d'utiliser un outil qui soit adapté au contexte et à l'entreprise. Pour une PME de hautes technologies, l'outil proposé ici est facile à utiliser, et aide à équilibrer chiffre d'affaire à moyen terme et investissements en R&D à long terme. Un portefeuille de business models est défini comme l'éventail des différentes possibilités pour une entreprise de délivrer de la valeur à ses clients, en assurant à moyen

⁵⁴ Boston Consulting Groupe, *Perspectives sur la stratégie d'entreprise*, Hommes et Techniques, 1970.

⁵⁵ Wright, R., *Un système pour gérer la diversité*, document Arthur D. Little, 1973.

terme sa viabilité et à long terme son développement⁵⁶. Cette approche est illustrée ici par le cas de l'entreprise PX'Therapeutics (dénommée ci-après PX). C'est, à l'origine, une start-up issue de l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble. Créée par Tristan Rousselle et Nicolas Mouz en 2000, elle évolue dans l'industrie du médicament. Nous verrons dans ce chapitre comment PX a créé son portefeuille de business models, d'abord lors d'une première analyse en 2004, puis aujourd'hui en 2010.

L'utilisation d'un portefeuille de business models cherche à équilibrer pour chaque business model, le niveau de promesses faites aux parties prenantes, et le niveau de risques associés ; et au niveau de l'entreprise, la viabilité à moyen terme et le développement à long terme. Le niveau de promesses fait référence au chiffre d'affaire attendu. Le niveau de risques est plus complexe : il prend en compte les risques liés à l'interdépendance de l'entreprise avec une autre organisation, les risques liés à la faisabilité et à la réalisation technique, et les risques liés aux investissements financiers. Il faut évaluer l'intensité de chaque critère (faible – moyen – fort) en tenant compte des caractéristiques de l'industrie, comme nous allons le voir dans le cas de l'industrie du médicament. Un portefeuille équilibré devra associer à moyen terme des business models peu ou moyennement risqués mais assurant un niveau de promesses faible à moyen ; et à long terme des business models plus risqués mais beaucoup plus prometteurs.

1. CONTEXTE : L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT

Les biotechnologies⁵⁷ peuvent avoir de nombreux domaines d'application tels que la santé, l'agro-alimentaire, les énergies renouvelables, les cosmétiques, etc. Dans ce chapitre, nous nous consacrons essentiellement à l'industrie du médicament qui est aujourd'hui le principal domaine d'application des biotechnologies. Les entreprises françaises du médicament réalisent en 2007 un chiffre d'affaire de près de 45 milliards d'euros dont 47% à l'export⁵⁸. Ce chiffre d'affaire est en croissance continue depuis plus de vingt ans. En 2008, 107 médicaments issus de protéines recombinantes et anticorps monoclonaux sont commercialisés en France. 76% du marché pour les entreprises de biotechnologies est aux Etats-Unis contre 16% en Europe, et 82% des dépenses de R&D se font aux Etats-Unis contre 13% en Europe⁵⁹.

Dans l'industrie du médicament, le niveau de promesses le plus haut est le médicament *blockbuster*, c'est-à-dire un médicament dépassant 1 milliard de dollars de chiffre d'affaire pour l'entreprise qui le commercialise. Par exemple, des médicaments ciblant le diabète assurent ce chiffre d'affaire : le nombre de diabétiques dans le monde est grand et en constante augmentation, ce qui en fait un marché large et en croissance. D'autres médicaments peuvent traiter des maladies moins répandues et avoir un niveau de promesses moyen. Il faut également considérer les entreprises qui proposent un

⁵⁶ Sabatier V., Mangematin M., Rousselle T., 2010, From recipe to dinner: Business Model Portfolio in the European Biopharmaceutical Industry, *Long Range Planning*, March.

⁵⁷ Les biotechnologies sont définies par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques comme "l'application de la science et de la technologie aux organismes vivants à d'autres matériaux vivants ou non vivants, pour la production de savoir, biens et services."

⁵⁸ Rapport du LEEM, 2008, L'industrie du médicament en France, Réalités économiques 2007.

⁵⁹ Source Ernst & Young pour France Biotech, Panorama 2006-2007 de l'industrie des biotechnologies en France.

service ou des équipements aux autres entreprises. Elles peuvent avoir des niveaux de promesses faibles (par rapport à un médicament atteignant le marché) ou moyen.

Le niveau de risque prend en compte trois critères :

- Le niveau d'interdépendance : Lorsque l'entreprise a besoin de compétences externes pour réaliser un business model, elle a des degrés de dépendance variables: si les compétences sont faciles à trouver sur le marché alors sa dépendance est faible; a contrario si les compétences dont elle a besoin sont spécifiques alors elle sera fortement liée à son partenaire et l'interdépendance est forte. Dans ce cas, l'interdépendance peut complexifier le contrôle de l'activité, mais aussi la capacité de la firme à s'approprier la valeur qu'elle crée puisque celle-ci doit être partagée avec d'autres acteurs.
- Le niveau de risque technique : Pour le médicament, les risques sont d'autant plus élevés que l'activité est dépendante de la réussite même du médicament, or un candidat médicament peut échouer à n'importe quelle étape du développement (encart 1 : la chaîne de valeur externe du médicament).
- Le niveau de risque financier : Lorsque l'entreprise doit investir pour des équipements, des unités de fabrication, des essais cliniques, des droits de propriété intellectuelle, etc., les investissements peuvent être très importants, accroissant le risque financier. De plus, le temps écoulé entre investissement et retour sur investissement peut être très long : le développement d'un médicament nécessite 10 à 12 ans de recherche et développement. Ceci augmente le risque perçu par les investisseurs.

Le développement d'un médicament se fait en cinq étapes (figure 1): lors de la recherche fondamentale une molécule thérapeutique est découverte, puis elle est étudiée en recherche appliquée pour devenir un candidat-médicament. Elle est ensuite testée sur des modèles animaux avec les essais précliniques. Les essais cliniques de phase I et II concernent des tests humains pour affiner le dosage et détecter les effets secondaires. Enfin la phase III sert à prouver l'efficacité du candidat-médicament sur des patients. À la fin de cette étape, le médicament doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Afssaps en France ou la Food and Drug Administration aux Etats-Unis. De la recherche fondamentale à l'arrivée sur le marché, douze à quinze ans de développements et d'essais sont nécessaires. En plus de ce temps de développement très long, les investissements sont colossaux: un médicament coûte en moyenne 1,2 milliard US\$⁶⁰.

Figure 1 : Chaîne de valeur externe du médicament



Encart 1 : Chaîne de valeur externe de l'industrie du médicament.

Les entreprises du médicament ont aujourd'hui trois grands types d'activités auxquelles correspondent plusieurs business models. Pour simplifier la compréhension, tout en donnant une vision globale des business models possibles afin de créer un portefeuille, nous allons brièvement décrire chaque business model et en donner une représentation schématisée (Encart 2), et un tableau (tableau 1) présentera la grille d'analyse avec les deux caractéristiques : niveau de promesses et niveau de risques.

⁶⁰ DiMasi J., Grabowski H.G., 2007, The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different?, *Managerial and Decision Economics*, vol. 28, pp 469-479.

Activité générale 1 : la découverte et le développement

La découverte et le développement de médicament constituent l'activité phare de l'industrie. Ce sont en général les business models basés sur le développement qui sont perçus comme les plus lucratifs.

- Le business model de **l'intégration totale** fait figure de référence, car c'est le business model le plus répandu et le plus connu. L'entreprise développe un candidat-médicament de la recherche jusqu'au marché. Ces grandes firmes forment souvent des alliances mais grâce à leur taille et à leur maîtrise de la chaîne de valeur, leur niveau d'interdépendance reste faible.

- Dans le business model de **l'intégration partielle**, les firmes réalisent elles-mêmes une partie du développement du médicament. Elles peuvent par exemple développer une molécule découverte en interne jusqu'en phase préclinique pour la revendre à une autre entreprise.

- De nombreuses entreprises ont un business model de **collaboration dans les phases de découverte** avec d'autres entreprises ou des laboratoires: le business model dépasse les frontières de la firme, et doit prendre en compte la forte collaboration avec un partenaire.

- Le business model du **co-développement** est aussi basé sur la collaboration, mais dans les phases de développement. Différentes formes de co-développement sont possibles : d'un développement en parallèle à la création d'une joint-venture entre les deux entreprises.

Activité générale 2 : Optimisation des processus

L'optimisation des processus concerne tous les business models qui se focalisent sur l'amélioration d'une étape du développement. Le marché étant en croissance continue, et le développement d'un médicament nécessitant de nombreuses expertises différentes, la spécialisation dans la réalisation d'étapes du développement de médicaments est un choix que de nombreuses entreprises ont fait.

- Le modèle de la **plateforme technologique** est basé sur un service de recherche très pointu. Ce type de modèle propose une expertise en début de chaîne de valeur externe. Il existe plusieurs types de plateformes technologiques (plateforme technologique ouverte, ou plateforme technologique propriétaire, etc.) mais elles ont toutes pour point commun la fourniture de développement technologique grâce à une expertise très spécifique.

- Le terme **CMO, pour Contract Manufacturing Organizations**, désigne un business model dédié à la production des lots précliniques, cliniques ou de médicaments. Les capacités de bio-production en France sont largement insuffisantes par rapport à la demande⁶¹. Ce business model nécessite des usines de fabrication conformes à la réglementation internationale et labellisées GMP (*Good Manufacturing Practices*), label obligatoire pour obtenir la désignation d'établissement pharmaceutique.

- Le terme **CRO, pour Contract Research Organizations**, fait référence au business model basé sur un service de niveau recherche sans production et généralement en milieu et fin de la chaîne de valeur externe. Par exemple, la conduite d'essais précliniques fait partie de ces CRO.

⁶¹ Pour plus d'informations voir l'étude « Bioproduction en 2008, état des lieux et recommandations pour l'attractivité française », réalisée par le LEEM et le Génopôle, <http://www.leem.org/dossier/101/etude-bioproduction-en-2008-etat-des-lieux-et-recommandations-pour-l-attractivite-1297.htm>.

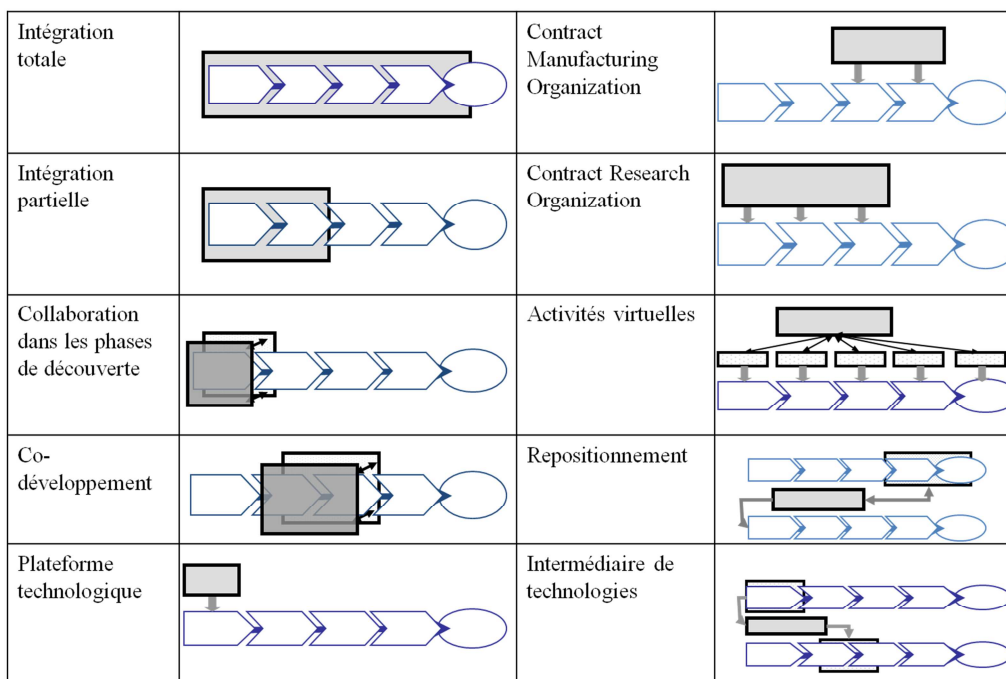


Figure 2 : Représentation schématique des business models

Activité générale 3 : Orchestration de savoirs

L'orchestration ou la recombinaison de savoirs est le dénominateur commun de tous les business models qui réorganisent les savoirs, orchestrent les réseaux, mobilisent ou combinent des compétences extérieures. Ces entreprises créent de la valeur en créant des liens entre différentes organisations, ou en réorganisant certaines étapes de la chaîne de valeur externe.

- Le business model des **activités virtuelles** repose sur l'orchestration d'un réseau de partenaires et fournisseurs pour le développement d'un candidat-médicament. L'entreprise externalise toutes ses activités et se concentre sur le management du réseau.

- Le business model du **repositionnement** consiste à prendre une molécule en développement dans une autre entreprise ou déjà sur le marché, et à la développer sur une nouvelle application thérapeutique: par exemple utiliser un médicament initialement prévu pour lutter contre les troubles du sommeil pour le développer dans une application contre les syndromes d'inflammations aiguës. Les nouveaux essais cliniques à réaliser sont moins complexes et plus rapides, car la molécule a déjà prouvé sa non-toxicité et son efficacité sur un mécanisme précis.

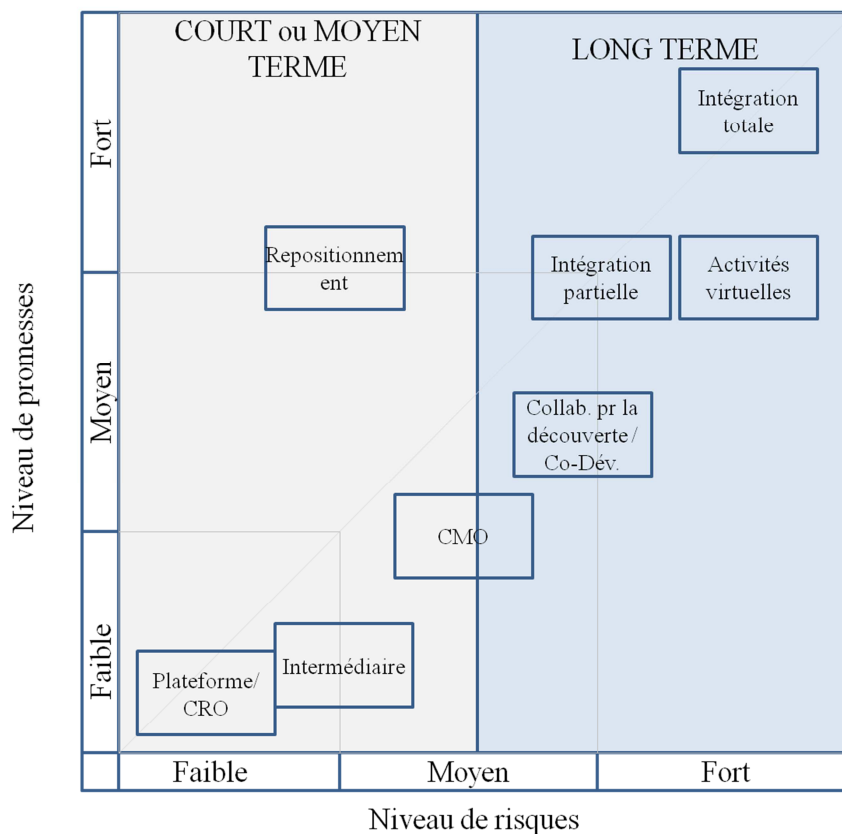
- Le modèle de **l'intermédiaire de technologies** fonctionne comme pour les courtiers en bourse ou *brokers*. Ils établissent des liens entre différentes entreprises ou organisations. Ils peuvent, par exemple, chercher des acheteurs pour une entreprise qui aurait un pipeline de candidats-médicaments.

Ces dix business models génériques ont des niveaux de promesses et de risques différents. Les entreprises doivent adapter les business models aux opportunités qu'elles perçoivent et à leur propre organisation.

Business model	Niveau de promesses	Niveau de risque (détail)			Niveau de risque (global)
		Interdépendance	Risque technique	Risque financier	
Intégration totale	Fort	Moyen	Fort	Fort	Fort
Intégration partielle	Moyen/ Fort	Faible	Fort	Fort	Fort/Moyen
Collaboration pour la découverte	Moyen	Fort	Moyen/ Fort	Moyen	Fort/Moyen
Co-développement	Moyen	Fort	Moyen/ Fort	Moyen	Fort/Moyen
Plateforme technologique	Faible	Faible	Moyen/ Faible	Faible	Faible
CRO	Faible	Faible	Moyen/ Faible	Faible	Faible
CMO	Faible /Moyen	Faible	Moyen	Moyen	Moyen
Activités virtuelles	Moyen/ Fort	Fort	Fort	Moyen	Fort
Repositionnement	Moyen/ Fort	Fort	Faible	Faible /Moyen	Moyen/ Faible
Intermédiaire de technologies	Faible	Fort	Faible	Faible	Moyen/ Faible

Tableau 1: Grille d'impact de chaque business model

Un portefeuille de business models équilibré consiste à avoir des business models à court et moyen terme avec un niveau de risques et de promesses moyens à bas ; alors qu'à



long terme le niveau de promesses et de risques est plus élevé (voire la séparation des deux zones sur le diagramme de la figure 3). *Figure 3 : Représentation graphique de la grille d'impact*

En particulier, pour les PME évoluant dans ce secteur, il est difficile de soutenir un développement à long terme sans avoir un ou des business models qui permettent d'assurer une rentabilité à moyen terme. Le cas de PX'Therapeutics permettra de voir comment une petite entreprise utilise cet outil pour assurer son développement.

En représentant sous forme de diagramme le niveau de promesses et le niveau de risque, les différences entre les business models sont très visibles (figure 3).

2. PX EPISODE 1 : UN PORTEFEUILLE DE BUSINESS MODELS SUPPORT DE LA CROISSANCE

En 2000, PX est créée et implantée dans le polygone scientifique de Grenoble en Rhône-Alpes. Cette région accueille deux pôles de compétitivité mondiaux labellisés: le pôle MINALOGIC, spécialisé dans les produits et services autour des solutions miniaturisées intelligentes pour l'industrie ; et le LYON BIOPÔLE, centre d'excellence en vaccins et en diagnostic.

Dès sa création, PX base son activité sur son expertise dans l'ingénierie des protéines recombinantes⁶² en utilisant deux business models issus du modèle de la plateforme. Le premier est le business model de la plateforme ouverte : PX utilise des technologies libres de droit et capitalise sur son savoir-faire. Ses clients (entreprises et laboratoires publics) lui demandent de réaliser des étapes d'ingénierie. Le second est le business model de plateforme partagée (mélangeant plateforme et collaboration), en partenariat avec l'Institut de Biologie Structurale. Cette plateforme technologique permet de partager les coûts liés à l'acquisition des équipements. PX peut donc proposer à ses clients une nouvelle offre aux entreprises développant des médicaments: la production de protéines à haut débit. Avec ces deux business models, le niveau de promesses en termes de chiffre d'affaire est relativement bas, mais le niveau de risque est faible.

De 2000 à 2003, l'entreprise développe son expertise et sa capacité à produire des protéines à haut débit. Son chiffre d'affaire est en croissance continue ainsi que ses effectifs: de 14 salariés en 2002 elle passe à 25 salariés en 2003, tandis que le chiffre d'affaire passe de 600 000 euros à 2 200 000 euros. Ce profil de portefeuille soutient la croissance de la masse salariale, tout en multipliant le chiffre d'affaire par quatre. Fin 2003, l'équipe dirigeante souhaite ajouter un autre business model à son portefeuille pour augmenter le niveau de promesses.

⁶² Les protéines sont des macromolécules présentes dans les organismes vivants et essentielles à leur fonctionnement. Elles peuvent être utilisées dans les techniques de diagnostic, le matériel de laboratoire et les médicaments. L'appellation protéine thérapeutique désigne les protéines qui sont au cœur d'un médicament. Or ces protéines sont complexes à produire et à stabiliser. Mais il est maintenant possible de produire *in vitro* une protéine donnée, en insérant son gène dans une bactérie ou une cellule de levure, d'insecte ou de mammifère. La protéine obtenue est appelée protéine recombinante, désignant ainsi des protéines produites par des cellules dont l'ADN a été modifié.

Trois pistes se dessinent⁶³:

- La recherche de nouveaux antibiotiques ciblant de manière très spécifique les bactéries. L'approche est innovante mais nécessite de nombreux développements technologiques. Pour cela PX devrait s'appuyer sur un partenaire public et trouver un moyen de valoriser ces molécules. Il s'agit ici de faire un business model basé sur une activité générale de recherche et développement.
- La découverte de nouvelles cibles antifongiques: PX participe à un projet de collaboration labellisé et financé en partie par des institutions pour constituer un portefeuille original de protéines. Si le projet aboutit, PX devra également trouver un moyen de valoriser ces protéines auprès d'industriels de la pharmacie.
- La production de protéines thérapeutiques selon les normes GMP: ce projet nécessite un investissement assez important mais permettrait une production à plus grande échelle, suffisante pour des essais précliniques et cliniques. L'activité générale correspond à de l'optimisation de processus.

Pour les dirigeants, deux critères sont importants. D'une part, ils souhaitent que PX continue à se développer sur l'activité générale d'optimisation des processus. C'est encore une entreprise jeune, capable de faire des investissements, mais ces investissements ne seraient pas à la mesure d'une activité basée sur la découverte et le développement de médicaments. D'autre part, ils pensent que c'est dans la synergie des business models que l'entreprise pourra avoir une proposition de valeur attractive pour ses clients. L'équipe dirigeante cherche à construire un portefeuille équilibré qui respecte une certaine synergie dans les business models : soit en termes de complémentarité des propositions de valeur ou de ressources utilisées, soit en gardant la même activité générique sous-jacente.

Business model	Niveau de promesses	Niveau de risque (détail)			Niveau de risque (global)
		Interdépendance	Risque technique	Risque financier	
Plateforme technologique ouverte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Plateforme technologique partagée	Faible	Fort	Faible	Faible	Faible
CMO	Faible /Moyen	Faible	Moyen	Moyen	Moyen

Tableau 2 : Grille d'impact du portefeuille de business models en 2005

⁶³ Cf. cas pédagogique écrit par Vincent Mangematin et Corine Genet, Document de travail, Grenoble Ecole de Management, 2004.

PX est pour le moment capable de prendre en charge l'ingénierie de la protéine thérapeutique du client, et peut la produire en petite quantité pour la recherche appliquée ; et la suite logique serait la production de lots cliniques pour les essais précliniques et cliniques. Ce nouveau business model s'appuie sur la même activité générique et de plus, a une proposition de valeur complémentaire. En établissant une grille d'impact des business models, il apparaît que le niveau de promesses devient plus intéressant et que le niveau de risques augmente peu (tableau 2, figure 14). C'est donc la piste de la filiale pour la production de lots cliniques qui sera retenue. Ce nouveau business model est lancé en 2004 sous le nom de PX'Pharma.

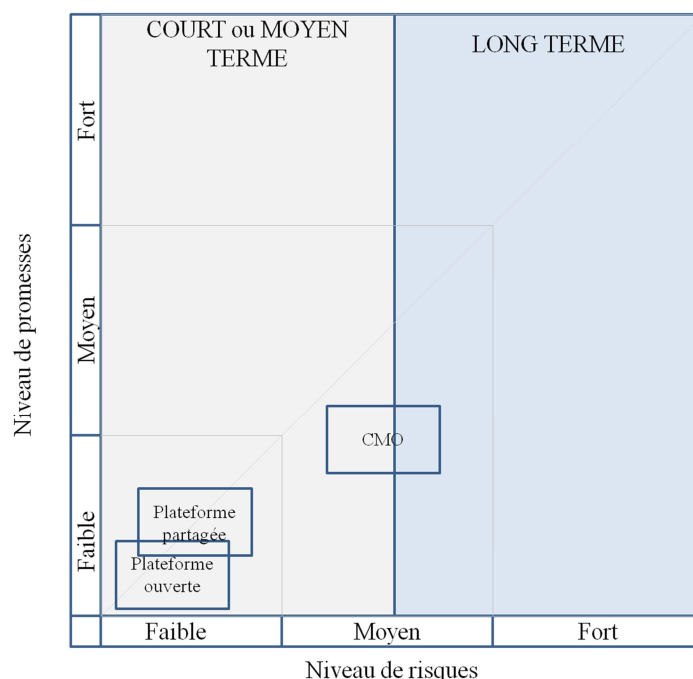


Figure 4 : représentation graphique du portefeuille de business models en 2005

PX'Pharma reçoit en janvier 2005 le statut d'établissement pharmaceutique par l'AFSSAPS⁶⁴. Cet agrément lui permet de produire et de libérer des lots de protéines thérapeutiques pour des essais cliniques. La filiale devient une des premières unités de biofabrication à façon établie en France à recevoir cette autorisation, et ce business model CMO permet de générer du chiffre d'affaire pour PX.

3. PX, EPISODE 2 : ELABORER UN PORTEFEUILLE PLUS PROMETTEUR A LONG TERME

En 2006, l'équipe de management identifie une nouvelle opportunité, proche du cœur de métier de PX: les services de R&D pour des anticorps monoclonaux⁶⁵. Elle crée la filiale PX Monoclonaux (PXM) qui propose un service de recherche ciblée sur les anticorps monoclonaux. En 2009, PX ouvre un bureau commercial à Boston, USA, pour

⁶⁴ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

⁶⁵ Les anticorps monoclonaux sont en effet un type particulier de protéines et le marché des anticorps est extrêmement prometteur. Les anticorps monoclonaux sont principalement destinés aux traitements contre les cancers, et nombre d'entre eux ont été approuvés par la *Food and Drug Administration* comme le Rituxan contre certains lymphomes, l'Erbix contre le cancer colorectal, le Xolair contre l'asthme, le Raptiva contre le Psoriasis, le Remicad contre la maladie de Crohn ou encore l'Herceptine contre le cancer du sein.

développer les liens avec le marché américain. Par ailleurs, PX se lance dans quelques partenariats en amenant son savoir-faire en développement de protéines dans des projets de médicaments, et commence à réaliser du chiffre d'affaire avec ces partenariats (figure 5). L'activité plateforme partagée devient petit à petit marginale, et en 2010 peu de contrats passent par celle-ci. Le business model de plateforme ouverte pour les protéines recombinantes continue à être central dans l'entreprise.

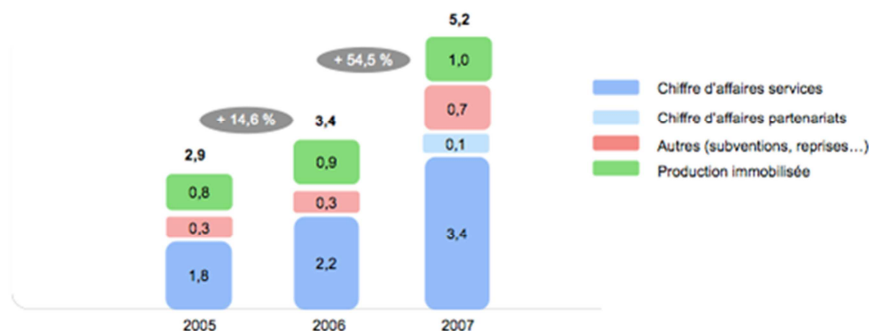


Figure 5: Evolution des produits d'exploitation (en millions d'euros), source PX

En 2010, PX se définit comme une entreprise spécialisée dans la recherche, l'optimisation et la production de protéines recombinantes pour les laboratoires de recherche et les entreprises. Elle emploie une cinquantaine de salariés. En 10 ans, PX a développé plus de 500 projets pour 120 clients et partenaires tels que Merial, Pfizer, Exonhit, Galderma, Biomérieux et Fovea Pharmaceuticals.

Les atouts de PX résident dans sa forte expertise dans la recherche et la production de protéines recombinantes: elle est capable de mettre au point des procédés de production extrêmement pointus, en utilisant des technologies différentes. L'entreprise a également une capacité de production de protéines thérapeutiques intéressante.

En 2010, l'équipe dirigeante cherche à élaborer un portefeuille de business models qui garde des business models peu risqués qui assurent la viabilité de l'entreprise à moyen terme ; mais qui promet plus de chiffre d'affaire à long terme et prépare déjà les technologies de demain. Les business models à la base de PX sont bien établis, l'entreprise pourrait prendre plus de risques. Six pistes de travail sont envisagées :

- Le renforcement de la présence aux Etats-Unis: l'ouverture du bureau commercial aux Etats-Unis ne s'est pas pour le moment montrée comme une voie d'accès efficace et PX réfléchit à un autre moyen d'être plus présente sur le marché américain.
- De nouveaux co-développements: les premiers co-développements ouvrent la voie d'un certain apprentissage de l'entreprise dans le développement de projets orientés produit plutôt que service. Le co-développement est un moyen d'aller vers le produit sans encore basculer dans une logique complètement tournée vers le produit.
- Un développement de médicament en interne: le développement de ses propres candidats-médicaments est une piste de réflexion puisque plusieurs co-développements ont déjà été commencés. Certaines entreprises de biotechnologies spécialisées dans les services se sont déjà lancées sur les produits, mais souvent elles rencontrent des difficultés dans la pérennité des activités services : leurs clients ont peur que ces entreprises consacrent moins de temps à leurs projets, ou que les développements liés à leurs projets soient réutilisés dans les produits de l'entreprise.

- L'agrandissement des capacités de production: PX a prouvé sa capacité à produire des lots précliniques et cliniques délicats. Les productions à plus grandes échelles, comme le font certains de ces concurrents, pourraient être envisagées. Un des grands challenges des médicaments est la production en cellules mammifères, technique encore peu développée.

- Exploiter des compétences existantes: il est possible que l'entreprise puisse à travers de nouveaux business models utiliser des compétences et des ressources développées durant ces dix dernières années.

- L'émergence de nouvelles technologies : les nanotechnologies posent de nouvelles questions sur l'évolution de l'industrie, ainsi que d'autres approches telles que la biologie des systèmes. A long terme, il est possible que la maîtrise de compétences dans ces nouvelles technologies devienne source d'avantage concurrentiel.

Pour choisir son prochain portefeuille de business models, PX doit d'abord faire un état des lieux de son portefeuille actuel, puis composer avec les six pistes de travail ci-dessus afin d'élever le niveau de promesses, tout en gardant un niveau de risques moyen.

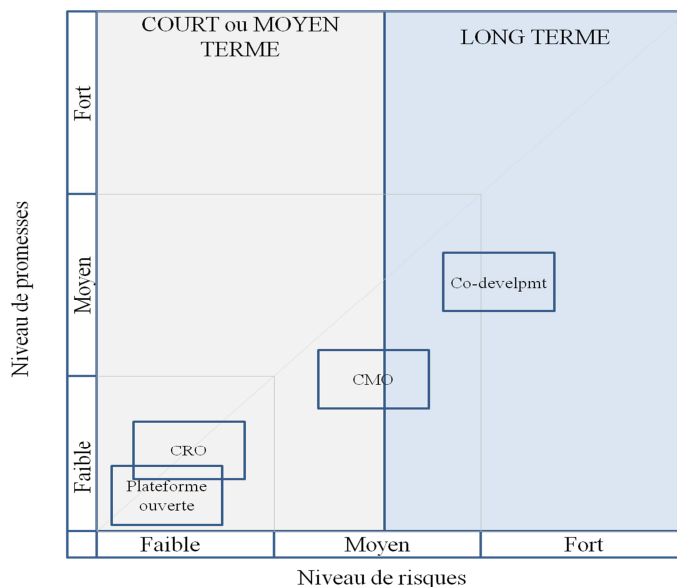
4. ENSEIGNEMENTS METHODOLOGIQUES

D'après les données précédentes, le lecteur pourra déduire que PX a, début 2010, quatre business models : la plateforme ouverte pour l'ingénierie des protéines, CMO pour la production de lots précliniques et cliniques, CRO pour les services anticorps, et le co-développement grâce au partenariat fort avec des entreprises développant des candidats-médicaments. En utilisant les caractéristiques des quatre business models (tableau 3 et figure 6), le profil du portefeuille apparaît effectivement comme peu risqué, mais les promesses de chiffre d'affaire restent relativement faibles. Les risques sont mesurés et restent contrôlés.

Business model	Niveau de promesses	Niveau de risque (détail)			Niveau de risque (global)
		Interdépendance	Risque technique	Risque financier	
Plateforme technologique ouverte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
CRO	Faible	Faible	Faible/Moyen	Faible	Faible
CMO	Faible/Moyen	Faible	Moyen	Moyen	Moyen
Co-développement	Moyen	Fort	Moyen/Fort	Moyen	Fort/Moyen

Tableau 3 : Grille d'impact du portefeuille de PX début 2010

Figure 6 : représentation du portefeuille de PX en 2010



Les trois business models de plateforme, CRO et CMO sont basés sur l'activité optimisation de processus. Le co-développement combine optimisation des processus et développement, ce qui permet à PX de commencer à acquérir de nouvelles compétences.

Pour choisir de nouveaux business models, l'équipe dirigeante doit s'interroger sur leur développement à partir des activités générales déjà pratiquées, et sur leur création en s'appuyant sur les ressources développées grâce aux autres business models. Ensuite, il faut vérifier que le niveau de promesses et de risques dans la grille d'impact sont équilibrés, et que le portefeuille a des business models à court et moyen terme, et d'autres à long terme.

Pour PX, à partir de l'activité générale **optimisation du processus**, trois business models sont possibles :

Plateforme partagée : l'activité plateforme telle qu'elle a été développée aux débuts de l'entreprise pourrait être remobilisée à travers de nouvelles voies de développement émergentes du type nanobiotechnologies. La proximité avec Minatech pourrait être intéressante pour créer une plateforme partagée sur ces nouvelles technologies.

CRO : les services de R&D ont fait la réputation de PX. Les risques sont faibles, l'activité est bien connue. PX est déjà expert pour les anticorps et les protéines recombinantes.

CMO : de nouveaux marchés apparaissent et ce business model a des promesses en termes de chiffre d'affaire qui sont supérieures à la plateforme et au CRO. La mise en place de ce business model nécessite des investissements mais les besoins en bioproduction en France sont très importants.

Concernant l'activité générale **découverte et développement** :

Le co-développement est un moyen d'acquérir petit à petit une nouvelle compétence. Il y a un véritable risque dans la perception par les clients des business models services, et les temps d'accès au marché sont très longs.

L'intégration totale est un business model très éloigné de l'existant et nécessiterait énormément d'investissements tant au niveau de la R&D pour acquérir de nouvelles compétences, qu'au niveau des infrastructures.

Le modèle de l'intégration partielle apparaît comme un affichage fort et risqué d'activité découverte et développement, et nécessite également de forts investissements.

L'activité générale **orchestration** pose la question d'aller vers une nouvelle compétence et de nouveaux business models. L'entreprise a dix ans d'existence, un réseau bien développé et de nombreux clients dont les projets ont été menés avec succès.

Le business model de l'intermédiaire s'appuie sur ce type de ressources et l'entreprise pourrait proposer la mise en relation de clients pour des transactions sur des candidats médicaments et se proposer comme l'entreprise qui fera le développement technologique et la production des lots.

Pour le business model de l'entreprise virtuelle, PX n'a pas encore les ressources et compétences nécessaires : il faut bien connaître la globalité du processus de développement du médicament pour pouvoir l'orchestrer. Les risques sont forts, les temps d'accès longs, ainsi que les interdépendances.

Pour le repositionnement il faut avoir une bonne connaissance du réseau, mais la détection des opportunités nécessite des chercheurs en interne pouvant déceler ces opportunités scientifiques. Les chercheurs de PX sont davantage orientés technologie que produit et cela implique de combler un écart de compétences.

Les dirigeants font trois choix :

Premier choix : renforcer les business models basés sur l'optimisation des processus. Le renforcement du business model de CMO avec la création d'une nouvelle unité de production augmente les risques mais aussi la perspective de chiffre d'affaire. Les business models de CRO et de plateforme ouverte sont pérennisés et des efforts seront faits pour la commercialisation aux USA.

Second choix : explorer les technologies de demain. Pour cela, ils souhaitent se lancer dans un partenariat pour mieux répartir les risques liés à la technologie et au financement. Ayant déjà expérimenté le business model de plateforme partagée, et étant proches des pôles de compétitivité, l'équipe dirigeante va remettre en place ce business model avec un laboratoire public voisin.

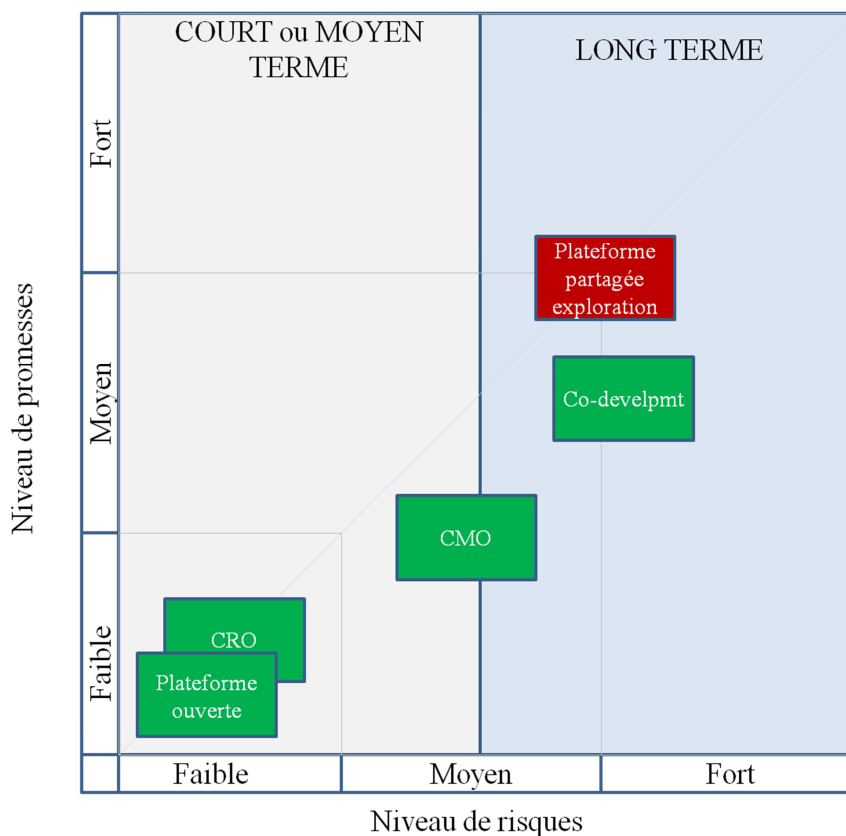
Troisième choix : l'apprentissage progressif de nouvelles compétences. En s'interrogeant sur de nouveaux business models basés sur d'autres activités que l'optimisation, l'équipe dirigeante s'accorde sur un apprentissage progressif par rapport à l'activité générale de découverte et développement. Pour cela, elle renforce les co-développements, ce qui lui permet d'augmenter le niveau de promesses, tout en augmentant relativement peu le niveau de risques.

Le nouveau portefeuille de business models de PX a un niveau de promesses plus élevé et maintient un niveau de risque moyen (tableau 4). L'entreprise a 3 business models qui à court et moyen terme assurent la viabilité de l'entreprise, et 2 business models plus risqués mais plus prometteurs à long terme (figure 7).

Business model	Niveau de promesses	Niveau de risque (détail)			Niveau de risque (global)	Commentaires
		Interdépendance	Risque technique	Risque financier		
Plateforme technologique ouverte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Renforcement du déploiement commercial USA.
CRO	Faible	Faible	Faible/Moyen	Faible	Faible	Renforcement USA.
CMO	Faible/Moyen	Faible	Moyen	Moyen	Moyen	Renforcement des capacités de production (cellules mammifères) + USA.
Co-développement	Moyen	Fort	Moyen/Fort	Moyen	Fort/Moyen	Augmentation du nombre de projets.
Plateforme partagée pour l'exploration de nouvelles technologies	Moyen/Fort	Fort	Fort	Faible	Moyen/Fort	Investissements partagés pour de nouvelles technologies.

Tableau 4 : Nouveau portefeuille de business models de PX

Figure 7 : Représentation du nouveau portefeuille de business models de PX



Conclusion

La réflexion stratégique avec la construction d'un portefeuille de business model est donc passée par plusieurs étapes, synthétisées ci-dessous :

1 : Analyser les business models existants : déterminer quels sont les business models de l'entreprise, sur quelles activités générales ils sont basés. Pour chaque business model, évaluer le niveau de promesses et le niveau de risque ; et voir au niveau global si les business models à court ou moyen terme et long terme se complètent.

2 : Déterminer les pistes de travail sur lesquelles l'équipe dirigeante va s'interroger. Pour cela, il faut tenir compte des évolutions de l'industrie et des marchés ciblés. Dans l'industrie du médicament, PX a exploré les questions des technologies futures, des besoins du marché, et des localisations des marchés.

3 : Elaborer de nouveaux business models : D'une part, à partir des activités générales sur lesquelles sont déjà basés les business models existants, il faut envisager les business models possibles et les discuter par rapport aux pistes de travail. D'autre part, il faut s'interroger sur la création de nouveaux business models à partir de ressources ou compétences déjà développées avec d'autres business models.

4 : Equilibrer le portefeuille de business models : L'utilisation de la grille d'impact et de sa représentation doit montrer si les business models équilibrent promesses et risques ; et si au niveau global, le développement à moyen terme et à long terme est assuré. Un portefeuille équilibré doit avoir des business models à moyen terme et à long terme, ceux à moyen terme étant moins prometteurs mais moins risqués ; soutenant ceux à plus long terme, plus prometteurs et plus risqués.

Le management d'un portefeuille de business models demande à une équipe dirigeante de mener une réflexion stratégique au niveau de chaque business model de l'entreprise. Puis la grille d'impact et sa représentation conduit à un niveau global d'analyse. Cette démarche permet de prendre en compte les enjeux à moyen terme et à long terme, en cherchant à équilibrer la prise de risque et les résultats attendus. C'est pourquoi l'approche par le management d'un portefeuille de business model avec la grille d'analyse est particulièrement pertinente pour une entreprise de petite ou moyenne taille dans les hautes technologies.

ANNEXE 5: EXEMPLE DE TRAITEMENT DES DONNEES AVEC LES ENTREPRISES DE

BIOINFORMATIQUE

Company	Business model	Value proposition	Position in value network	Competence	Profit model
BioInformatics 1	Software as a service	Customers can access to relevant data and software for drug discovery without need for internal IT infrastructure or storage.	This medium company is always peripheral in networks with this business model.	Specific technical knowledge (database and software design)	Fees received when customers order subscriptions for access to databases.
	Platform technology	Databases and softwares to help researchers find molecules linked to disease states; <i>in silico</i> identification of customers' molecules for repurposing, custom database design.	Peripheral or close to central	Database and software design, <i>in silico</i> data analysis, curation and mining.	Payment upon sale of database or software licenses or upon sale of consultancy or customized development services.
BioInformatics 2	Platform technology	Innovative software and databases to improve vaccine discovery and development, fermentation processes, development of new diagnostic kits, cosmetic research; custom consultancy services and software and database design	Peripheral to close to central in situations of collaborative and customized development.	Software and database design, <i>in silico</i> data analysis and mining, custom.	Payment upon sale of software and database licenses and analysis services.
BioInformatics 3	Platform technology	Software helps scientists interpret experimental results by mining databases and scientific literature for information about regulatory mechanisms molecular interactions.	Peripheral to close to central in situations of collaborative development with partners or academic institutions.	Software design.	Payment upon sale of its software and/or database licenses.
Bioinformatics 4	Platform technology	Software to improve R&D processes through better target validation, lead discovery and lead optimization. Software for predictive modeling of biological properties relevant to drug pharmacology and biological systems.	Peripheral to close to central in situations of collaborative development with partners or academic institutions.	Software design, <i>in silico</i> modeling.	Payment upon sale of its software and/or database licenses.
	Bundling	Provides a higher value software package for the customer through integration of its software into complementary software offer of a larger, well-established company.	Central	Software design, <i>in silico</i> modeling, complementary business and technology development and integration.	Percentage of the revenues from the sales of the products into which its software is integrated.

Company	Business model	Value proposition	Position in value network	Competence	Profit model
Bioinformatics 5	Collaborative discovery	Services for molecular to accelerate discovery of new drug targets disease markers, and drug and diagnostic candidates. Services also include toxicity prediction and identification of candidates for repurposing from customer company libraries.	Peripheral to close to central	Design, development and use of software for modeling and simulation of biological interaction networks.	Payment fees for specific research services, and from out-licensing of IP to pharma/biotech companies following discovery of new drug targets disease markers, and drug or diagnostic candidates.
	Collaborative Platform technology	Collaborative services for toxicity and heart safety modeling and for phase 1 trials, identification of candidates for repurposing of previously failed drug candidates from customer company libraries.	Central	Design, development and use of software for modeling and simulation of biological interaction networks.	Payment when the company out-licenses IP to biopharmaceutical companies following target validation, from receipt or for discovery of new drug target. Company receives fees for specific services and from eventual royalties on co-discovered or co-developed drugs or diagnostic tools.
Bioinformatics 6	Software as a service	Enterprise solutions, consulting services and software to help with data management, sequence analysis, target identification, lead identification and optimization, drug development and formulation.	Peripheral	Software and database design.	Fees from subscriptions to its enterprise solutions and scientific operating platform and for consultancy services. The company is also paid on IP rights to use its software components to customers so that they can build their own internal systems.
Bioinformatics 7	Hybrid	Providing customers with promising drug and diagnostics candidates based on the company's in-house bioinformatics and laboratory platforms.	Peripheral	Software and hardware design, drug and biomarker discovery.	Fees for out-licensing its drug and diagnostic biomarker candidates. As the customers develop and commercialize these candidates, the company receives fees for achievement of milestones, and eventually royalties and revenue-sharing if the candidate reaches the market.
	Collaborative discovery	Collaboration with drug and diagnostics companies for discovery of new candidates through customization of in-house platforms to meet specifically defined customer goals.	Central	Software and hardware design, drug and biomarker discovery.	In the short term, the company is paid fees for services. Eventually the company is paid royalties and receives revenue-sharing payments if the drug reaches the market.

Company	Business Model	Value proposition	Value network	Competence	Profit model
Dominant business model		Product innovation: discovery, development and market launch of a new drug	Central position in a network of partners and suppliers.	Discovery and development (technical know-how), network orchestration, commercialization	Market sales of the drug
Biotech 1	Platform technology	Process innovation	Peripheral	Process optimization	Service
	Collaborative development	Allying to discover and develop without the dominant BM	Close to central	Process optimization	Id.
Biotech 2	Virtual	Fast(er) development	Id.	No commercialization competence	Id.
Bioinformatics 1	Software as a service	Process innovation	Peripheral	process optimization	Fees for subscription
	Platform technology	Process innovation	Peripheral or close to central	process optimization	Service
Bioinformatics 2	Platform technology	Process innovation for drug and for other industries: cosmetics and diagnostics.	Peripheral or close to central	process optimization	IP and service.
Bioinformatics 3	Platform technology	Process innovation	Peripheral or close to central	Process optimization	Service
Bioinformatics 4	Platform technology	Process innovation	Peripheral or close to central	Process optimization	Service
	Bundling	Process innovation	Id.	Process optimization	Royalties
Bioinformatics 5	Collaborative discovery	Process innovation	Peripheral or close to central	Process optimization	Service + IP
	Collaborative Platform technology	Process innovation	Peripheral	Process optimization	Service + IP
Bioinformatics 6	Software as a service	Process innovation	Peripheral	Process optimization	Subscription + Service + IP
Bioinformatics 7	Hybrid	Product innovation and process innovation	Peripheral	Process optimization and discovery	Fees, milestones, royalties.
	Collaborative discovery	Product innovation and process innovation	Id.	Process optimization and discovery	Fees, milestones, royalties.

		Fit with the dominant logic	Industries addressed other than the drug industry	Alliances with external actors of the drug industry
Bioinformatics 1	Software as a service	Yes	Agricultural biotechnology.	No
	Platform technology	Yes	No	No
Bioinformatics 2	Platform technology	Yes	Agricultural biotechnology, diagnostics.	No
Bioinformatics 3	Platform technology	Yes	Agricultural biotechnology.	No
Bioinformatics 4	Platform technology	Yes	No	No
	Bundling	No (new profit model, new alliances)	No	Yes with laboratories equipment providers and diagnostics.
Bioinformatics 5	Collaborative discovery	No (new alliances)	Diagnostics	Diagnostics
	Collaborative Platform technology	Yes	Diagnostics	No
Bioinformatics 6	Software as a service	No (new alliances)	Aerospace, consumer products	Computer industry
Bioinformatics 7	Hybrid	No (new alliances)	Diagnostics	Diagnostics
	Collaborative discovery	Yes	Diagnostics.	No

ANNEXE 6: CARACTERISTIQUES GENERALES DES SEPT ENTREPRISES DE

BIOINFORMATIQUE

Case Company	Year of incorporation	Business model at inception	Changes between inception and 2009	Business models in 2009	No. of employees in 2009
1	1997	Platform technology	The first BM was based on content providing with core strengths in database design. The firm subsequently developed competency in software design and analytical services to extend the range of its offer (2006).	Software as a service and platform technology	150
2	2004	Platform technology	The company was spun-off a European research consortium. The company is in process of implementing SaaS (end 2009).	Platform technology	10
3	2002	Platform technology	Keeping the same business model, the company is adding new services to its general offer.	Platform technology	50
4	2000	Consulting services	The company changed its business model for the platform technology to better focus the drug discovery market (2001). The bundle business model started in 2004 to lower the barrier of market entry and increase market penetration through commercial relationships with well-established players.	Platform technology and bundling	110
5	2000	Platform technology	The expertise of the company was so specific that it could become a collaborative platform technology in 2003 and collaborative discovery platform in 2007.	Collaborative discovery and collaborative platform technology	30
6	2001	Platform technology	In 2003 the company changed its strategy and business model, repositioning itself as a more generalist scientific business intelligence company; and changed its business model.	Software as a service	450
7	1995	Mix of platform technology and software as a service	Early 2000s the company started transitioning to the hybrid business model and partnering with diagnostics companies. It stopped the previous business model in 2005.	Hybrid and collaborative discovery	415

BIBLIOGRAPHIE

Abbas AE, Holmes SP. 2004. Bioinformatics and Management Science: Some Common Tools and Techniques. *Operations Research* **52**(2): 165-190

Abernathy WJ, Clark KB. 1985. Innovation: Mapping the winds of creative destruction *Research Policy* **14**: 3-22

Abernathy WJ, Utterback JM. 1978. Patterns of Innovation in Technology. *Technology Review* **80**(7): 40-47

Afuah AN, Utterback JM. 1997. Responding to Structural Industry Changes: a Technological Evolution Perspective *Industrial and Corporate Change* **6**(1): 183-202

Agarwal R. 1998. Small firm survival and technological activity. *Small Business Economics* **11**(3): 215-224

Agarwal R, Bayus BL. 2002. The Market Evolution and Sales Takeoff of Product Innovations. *Management Science* **48**(8): 1024-1041

Agarwal R, Tripsas M. 2008. Technology and Industry Evolution. In S Shane (Ed.), *Handbook of Technology and Innovation Management*. John Wiley & Sons

Alexander C. 1964. *Notes on a synthesis of form*. Harvard University Press, cité par Tushman et Rosenkopf 1992: Cambridge, MA

Amabile TM, Patterson C, Mueller J, Wojcik T, Odomirok PW, Marsh M, Kramer SJ. 2001. Academic-practitioner collaboration in management research: a case of cross-profession collaboration. *Academy of Management Journal* **44**(2): 418-431

Amir-Aslani A, Mangematin V. 2010. The future of drug discovery and development: Shifting emphasis towards personalized medicine. *Technology Analysis & Strategic Management* **77**: 203-217

Amit R, Zott C. 2001. Value creation in e-business *Strategic Management Journal* **22**(6-7): 493-520

Anand J, Oriani R, Vassolo RS. 2010. Alliance Activity as a Dynamic Capability in the Face of a Discontinuous Technological Change. *Organization Science* **Forthcoming**

Anderson P, Tushman ML. 1990. Technological Discontinuities and Dominant Designs: A Cyclical Model of Technological Change. *Administrative Science Quarterly* **35**(4): 604-633

Anderson P, Tushman ML. 2001. Organizational Environments and Industry Exit: the Effects of Uncertainty, Munificence and Complexity. *Industrial and Corporate Change* **10**(3): 675-711

Arora A, Gambardella A. 1990. Complementary and external linkages. *Journal of Industrial Economy* **38**: 361-376

Arora A, Gambardella A. 1994a. The changing technology of technological change: general and abstract knowledge and the division of innovative labour. *Research policy* **23**: 523-532

Arora A, Gambardella A. 1994b. Evaluating technological information and utilizing it. *Journal of Economic Behavior & Organization* **24**: 91-114

Arthurs JD, Busenitz LW. 2006. Dynamic capabilities and venture performance: The effects of venture capitalists. *Journal of Business Venturing* **21**(2): 195-215

Baden-Fuller C, Morgan M. 2010. Business Models as Models. *Long Range Planning* **43**(2-3): 156-171

Bamfield P. 2003. *The structural components of an R&D organisation, Research and development management in the chemical and pharmaceutical industry* (2d ed.). Wiley-VCH

Baselga J. 2000. Clinical Trials of Herceptin^R (trastuzumab). *European Journal of Cancer* **37**: 18'24

Baselga J, Norton L., Albanell J., et al. 1998. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (HerceptinTM) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu over expressing human breast cancer xenografts. *Cancer Research* **58**: 2825-2831

Baum JA, Calabrese T, Silverman BS. 2000. Don't go it alone: alliance network composition and startups'performance in canadian biotechnology. *Strategic Management Journal* **21**: 267-294

- Baum JAC, Silverman BS. 2004. Picking winners or building them? Alliance, intellectual, and human capital as selection criteria in venture financing and performance of biotechnology startups. *Journal of Business Venturing* **19**: 411-436
- Bayus BL, Agarwal R. 2007. The Role of Pre-Entry Experience, Entry Timing, and Product Technology Strategies in Explaining Firm Survival. *Management Science* **53**(12): 1887-1902
- Benner MJ. 2002. Process management and technological innovation: A longitudinal study of the photography and paint industries. *Administrative Science Quarterly* **47**(4): 676
- Benner MJ. 2010. Securities Analysts and Incumbent Response to Radical Technological Change: Evidence from Digital Photography and Internet Telephony. *Organization Science* **21**(1): 42-62
- Bertrand J-J, Saliou P. 2006. *Les sentinelles de la vie, le monde des vaccins*. Albin Michel: Paris
- Bettis RA, Prahalad CK. 1995. The Dominant Logic: Retrospective and Extension. *Strategic Management Journal* **16**(1): 5-14
- Bigras Y. 2002. How networked and virtual businesses are changing the way companies work together. *CMA Management*
- Brass DJ, Burkhardt ME. 1993. Potential power and power use: An investigation of structure and behavior. *Academy of Management Journal* **36**: 441-470
- Brink J, Holmén M. 2009. Capabilities and Radical Changes of the Business Models of New Bioscience Firms. *Creativity and Innovation Management* **18**(2): 109-120
- Briquet-Laugier V, Ott M-O. 2006. Des nanobiotechnologies à la nanomédecine du futur. *BioFutur* **265**: 57-62
- Carroll GR. 1985. Concentration and specialization: Dynamics of niche width in populations of organizations. *American Journal of Sociology* **90**: 1262-1283
- Carroll GR, Hannan MT. 1989. Density Dependence in the Evolution of Populations of Newspaper Organizations. *American Sociological Review* **54**(4): 524-541

- Carroll GR, Harrison JR. 1994. On the historical efficiency of competition between organizational populations. *American Journal of Sociology* **100**: 720-749
- Casadesus-Masanell R, Ricart JE. 2010. From Strategy to Business Models onto Tactics. *Long Range Planning* **43**(2-3)
- Casper S. 2007. How do technology clusters emerge and become sustainable? Social network formation and inter-firm mobility within the San Diego biotechnology cluster *Research policy* **36**(4): 438-455
- Catherine D, Corolleur F, Carrere M, Mangematin V. 2004. Turning Scientific Knowledge into Capital: the experience of biotech start-ups in France. *Research Policy*
- Chanal V, Caron-Fasan M-L. 2010. The Difficulties involved in Developing Business Models open to Innovation Communities: the Case of a Crowdsourcing Platform. *M@n@gement* **13**(4): 318-341
- Chesbrough H.W., Rosenbloom R.S. 2002. The role of the business model in capturing value from innovation: evidence from Xerox Corporation's technology spin-off companies *Industrial and Corporate Change* **11**(3): 529-555
- Chesbrough H.W., Schwartz K. 2007. Innovating business models with co-development partnerships *Research Technology Management*: 55-59
- Chesbrough H.W., Teece D.J. 1996. Organizing for innovation: when is virtual virtuous? . *Harvard business review*
- Christensen CM. 1997. *The Innovator's Dilemma: How New Technologies Cause Great Firms to Fail*. Harvard Business School Press
- Christensen CM, Bower JL. 1996. Customer Power, Strategic Investment and the Failure of Leading Firms. *Strategic Management Journal* **17**(3): 197-218
- Clark KB. 1985. The interaction of design hierarchies and market concepts in technological evolution *Research Policy* **14**: 235-251
- Clozel J-P. 2007. *La biotechnologie: de la science au médicament*. Fayard: Paris
- Constant E. 1989. Cause or consequence: Science, technology and regulatory change in the oil industry. *Journal of Business History*: 426-455

Da Silva EJ. 2004. The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind. *Electronic Journal of Biotechnology* **7**(3)

Danchin A. 2000. A brief history of genome research and bioinformatics in France. *Bioinformatics* **16**(1): 65-75

Danzon PM, Epstein A, Nicholson S. 2007. Mergers and Acquisitions in the Pharmaceutical and Biotech Industries. *Managerial and Decision Economics* **28**: 307-328

Danzon PM, Nicholson S, Pereira NS. 2005. Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: the role of experience and alliances. *Journal of Health Economics* **24**: 317-339

Dardel F, Leblond R. 2008. *Main basse sur le génome*. Anne Carrière: Paris

Datamonitor. 2010a. Global Biotechnology, industry profile: Reference code: 0199-0695

Datamonitor. 2010b. Global Pharmaceuticals, Biotechnology & Life Sciences, Industry Profile: Reference code: 0199-2357

De George RT. 2005. Intellectual property and pharmaceutical drugs: an ethical analysis. *JBusiness Ethics Quarterly* **15**(4): 549-575

Delattre M, Ocler R, Moulette P, Rymeyko K. 2009. Singularity of qualitative research: from collecting information to producing results. *TAMARA: Journal of Critical Postmodern Organization Science* **7**(3): 33-50

Demil B, Lecocq X. 2010. Business Model Evolution: In Search of Dynamic Consistency. *Long Range Planning* **43**(2-3): 227-246

Dhanaraj C, Parkhe A. 2006. Orchestrating innovation networks. *Academy of Management Review* **31**(3): 659-669

DiMasi J, Grabowski HG. 2007. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Managerial and Decision Economics* **28**: 469-479

DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G., L. L. 1991. Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *Journal of Health Economics* **10**: 107-142

DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. 2003. The price of innovation: new estimates of drug development cost,. *Journal of Health Economics* **22**: 151-185

- Dosi G. 1982. Technological paradigms and technological trajectories: a suggested interpretation of the determinants and directions of technical change. *Research Policy* **11**: 147-162
- Dosi G, Nelson R. 1994. An introduction to evolutionary theories in economics. *Journal of Evolutionary Economics* **4**: 153-172
- Downey HK, Ireland RD. 1979. Quantitative versus Qualitative: Environmental Assessment in Organizational Studies. *Administrative Science Quarterly* **24**: 630-637
- Doz YL, Kosonen M. 2010. Embedding Strategic Agility: A Leadership Agenda for Accelerating Business Model Renewal. *Long Range Planning* **43**(2-3)
- Duflos G. 2007. Innovation et Stratégies d'Acquisitions dans l'Industrie Pharmaceutique: Analyses Empiriques. Thèse de Doctorat, Paris I - Panthéon Sorbonne: Paris
- Durand R, Bruyaka O, Mangematin V. 2008. Do science and money go together? The case of the french biotech industry. *Strategic Management Journal* **29**(12): 1281-1299
- Dyer JH, Nobeoka K. 2000. Creating and managing a high-performance knowledge-sharing network: The Toyota case. *Strategic Management Journal* **21**(Special issue): 345-367
- Ebers M, Powell WW. 2007. Biotechnology: Its origins, organization, and outputs. *Research Policy* **36**: 433-437
- Eisenhardt K. 1989. Building theories from case study research. *Academy of Management Review* **14**(4): 532-550
- Eisenhardt KM. 1991. Better Stories and Better Constructs: The Case for Rigor and Comparative Logic. *Academy of Management Review* **16**(3): 620-607
- Eisenhardt KM, Graebner ME. 2007. Theory Building from Cases: Opportunities and Challenges. *Academy of Management Journal* **50**(1): 25-32
- Eisenhardt KM, Martin JA. 2000. Dynamic capabilities: What are they? . *Strategic Management Journal* **21**(10-11): 1105-1121
- Feldman MS. 2000. Organizational Routines as a Source of Continuous Change. *Organization Science* **11**(6): 611-629

- Fisken J, Rutherford J. 2002. Business models and investment trends in the biotechnology industry in Europe. *Journal of Commercial Biotechnology* **8**(3): 191-199
- Freeman J, Carroll GR. 1983. The liability of newness: age dependence in organizational death rates. *American Sociological Review* **48**(5): 692-710
- Galambos L, Sturchio JL. 1998. Pharmaceutical Firms and the Transition to Biotechnology: A Study in Strategic Innovation. *Business History Review* **72**(2)
- Gambardella A. 1995a. *Science and Innovation : The US pharmaceutical industry during the 1980s*. Cambridge University Press
- Gambardella A. 1995b. *Science and Innovation: The US Pharmaceutical Industry during the 1980s*. University Press: Cambridge
- Gambardella A, McGahan AM. 2010. Business-Model Innovation: General Purpose Technologies and their Implications for Industry Structure. *Long Range Planning* **43**(2-3)
- Garrette B, Dussauge P. 2009. *Strategor*. Dunod: Paris
- Gassmann O, Reepmeyer G. 2005. Organizing Pharmaceutical Innovation: From Science-based Knowledge Creators to Drug-oriented Knowledge Brokers. *Creativity and Innovation Management* **14**(3): 233-245
- Gassmann O, Reepmeyer G, von Zedtwitz M. 2004. *Leading Pharmaceutical Innovation, Trends and Drivers for Growth in the Pharmaceutical Industry*. Springer: Berlin
- Gilbert C. 1995. Undundling the structure of inertia: Resource versus routine rigidity. *Academy of Management Journal* **48**: 741-763
- Gioia DA, Chittipeddi K. 1991. Sensemaking and Sensegiving in Strategic Change Initiation. *Strategic Management Journal* **12**(6): 433-448
- Gittelman M. 2007. Does geography matter for science-based firms? Epistemic communities and the geography of research and patenting in biotechnology. *Organization Science* **18**(4): 724-741
- Glaser B, Strauss A. 1967. *The discovery of grounded theory: Strategies of qualitative research*. Wiedenfeld and Nicholson: London

Govindarajan V, Gupta AK. 2001. Strategic innovation: a conceptual Road Map *Business Horizons*: 3-12

Grabowski HG, Vernon JM. 1994. Returns to R&D on new drug introductions in the 1980s. *Journal of Health Economics* **13**: 383-406

Grebel T, Krafft J, Saviotti PP. 2006. On the life cycle of knowledge intensive sectors. *OFCE Review* **96**: 212-233

Greco JF. 2007. The commercialisation of bioinformatics and the threat of open-source software. *Journal of Commercial Biotechnology* **13**(3): 183-194

Gulati R, Singh H. 1998. The Architecture of Cooperation: Managing Coordination Costs and Appropriation Concerns in Strategic Alliances. *Administrative Science Quarterly* **43**: 781-814

Hannan MT. 1986. A model of competitive and institutional processes in organizational ecology, *Technical Report 86-13*: Department of Sociology, Cornell University, Ithaca, NY

Hannan MT, Freeman J. 1977. The Population Ecology of Organizations. *American Journal of Sociology* **82**(5): 929-964

Henderson R, Clark KB. 1990. Architectural Innovation: The Reconfiguration of Existing Product Technologies and the Failure of Established Firms. *Administrative Science Quarterly* **35**: 9-30

Herrigel G. 1993. Large Firms, Small Firms and the Governance of Flexible Specialization: Baden-Württemberg and the Socialization of Risk. In Kogut B. (Ed.), *Country Competitiveness: Technology and the Organizing of Work*. Oxford University Press: New York

Hill CWL, Rothaermel FT. 2003. The performance of incumbent firms in the face of radical technological innovation. *Academy of Management Review* **28**(2): 257

Hill S, Johnson K. 2004. Emerging Challenges and Opportunities in Drug Registration and Regulation in Developing Countries. DFID Health Systems Resource Center

Hoan H, Rothaermel FT. 2005. The effect of general and partner-specific alliance experience on joint R&D project performance *Academy of Management Journal* **48**(2): 332-345

- Hoetker G, Agarwal R. 2007. Death hurts, but it isn't fatal: the postexit diffusion of knowledge created by innovative companies. *Academy of Management Journal* **50**(2): 446-467
- Hopkins MM, Martin PA, Nightingale P, Kraft A, Mahdi S. 2007. The myth of biotech revolution: an assessment of technological, clinical and organisational change. *Research policy* **36**(4): 566-589
- Hornke M, Mandewirth S. 2010. Mergers & acquisitions in the pharmaceutical industry: the wheel keeps on turning. *Journal of Business Chemistry* **7**(2)
- Howells J, Gagliardi D, Malik K. 2008. The growth and management of R&D outsourcing: evidence from UK pharmaceuticals *R&D Management* **38**(2): 205-219
- Hunter L. 2006. Low cost airlines: Business Model and employment relations. *European Management Journal* **24**(5): 315-321
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**: 860-921
- Jovanovic B, MacDonald GM. 1994. The Life Cycle of a Competitive Industry. *Journal of Political Economy* **102**: 322-347
- Kennard A. 2009. Business models in the bioinformatics industry. *MBA Thesis, Grenoble Graduate School of Business*
- Klepper S. 1997. Industry Life Cycles. *Industrial and Corporate Change* **6**(1): 145-181
- Klepper S, Graddy E. 1990. The evolution of new industries and determinants of market structure. *RAND Journal of Economics* **21**(1): 27-44
- Klepper S, Simons KL. 2005. Industry shakeouts and technological change. *International Journal of Industrial Organization* **23**(23-42)
- Korn HJ, Baum JAC. 1994. Community Ecology and Employment Dynamics: A Study of Large Canadian Organizations, 1985-1992. *Social Forces* **73**(1): 1-31
- Kuhn TS. 1962. *La structure des révolutions scientifiques*. Edition française Flammarion, 2008. Edition américaine: *The Structure of Scientific Revolutions*, University of Chicago Press, 1962

Lane C, Probert J. 2007. The external sourcing of technological knowledge by US Pharmaceutical companies: strategic goals and inter-organizational relationships. *Industry and Innovation* **14**(1): 5-25

Laroia G, Krishnan S. 2005. Managing Drug Discovery Alliances for Success *Research Technology Management* 42-50

Lee YH, Chung S, Lee B, Kang KH. 2006. Supply chain model for the semiconductor industry in consideration of manufacturing characteristics. *Production Planning & Control* **17**(5): 518-533

Lemarié S, de Looze M-A, Mangematin V. 2000. Strategies of European SMEs in Biotechnology: the Role of Size, Technology and Market. *Scientometrics* **47**(3): 541-560

Leonard-Barton D. 1990. A dual methodology for case studies: synergistic use of a longitudinal single site with replicated multiple sites. *Organization Science* **1**(3): 248-266

Leonard-Barton D. 1992. Core capabilities and core rigidities. A paradox in managing new product development. *Strategic Management Journal* **13** (Special Issue Summer): 111-125

Les Entreprises du Médicament. 2007. Le médicament, pivot du progrès thérapeutique. LEEM: Paris

Liebeskind JP, Oliver AL, Zucker L, Brewer M. 1996. Social networks, learning, and flexibility: sourcing scientific knowledge in new biotechnology firms. *Organization Science* **7**(4): 428-443

Lilico A. 2006. Six Issues in Pharmaceuticals. *Institute of Economic Affairs*: 33-38

Lorenzoni G, Baden-Fuller C. 1995. Creating a strategic center to manage a web of partners. *California Management Review* **37**(3): 146-163

Magretta J. 2002. Why Business Models Matter *Harvard business review*(May): 86-92

Malerba F, Nelson R, Orsenigo L, Winter SG. 1999. 'History-friendly' Models of Industry Evolution: The Computer Industry. *Industrial and Corporate Change* **8**(1): 3-40

- Mangematin V. 2000. Competing business models in the french biotech industry. In de la Motte J., Niosi J. (Eds.), *The Economic and Social dynamics of Biotechnology*. Kluwer: Boston
- Mangematin V, Lemarie S, Boissin JP, Catherine C, Corolleur F, Coronini R, Trommetter M. 2003. Sectoral system of innovation, SMEs development and heterogeneity of trajectories. *Research Policy* **32**: 621-638
- McKelvey M. 1996. *Evolutionary innovations, the business of biotechnology*. Oxford University Press
- McNamara P, Baden-Fuller C. 2007. Shareholder returns and the exploration-exploitation dilemma: R&D announcements by biotechnology firms. *Research Policy* **36**: 548-565
- Meyer JW. 1983. Institutionalization and the rationality of formal organizational structure, *Organizational Environments: Ritual and Rationality*: 261-282. Sage: Beverly Hills, CA
- Meyer JW, Rowan B. 1977. Institutionalized organizations: Formal structure as myth and ceremony. *American Journal of Sociology* **83**(340-363)
- Miles MB, Huberman M. 1994. *Qualitative Data Analysis: An Expanded Sourcebook*: SAGE Publications. 2nd Revised edition
- Milne CP. 2006. US and European regulatory initiatives to improve R&D performance. *Expert Opinion on Drug Discovery* **1**(1): 11-14
- Mitra J. 2007. Life Science Innovation and the Restructuring of the Pharmaceutical Industry: Merger, Acquisition and Strategic Alliance Behaviour of Large Firms. *Technology Analysis & Strategic Management* **19**(3): 279-301
- Morgan G, Smircich L. 1980. The Case for Qualitative Research. *Academy of Management Review* **5**(4): 491-500
- Morris M, Schindehutte M, Allen J. 2005. The entrepreneur's business model: toward a unified perspective. *Journal of Business Research* **58**: 726-735
- Mowery D, Nelson R, Sampat B, Ziedonis A. 2001. The growth of patenting and licensing by U.S. universities: An assessment of the effect of the Bayh-Dole act of 1980. *Research Policy* **30**: 99-119

- Munir KA, Phillips N. 2005. The birth of the 'Kodak moment': Institutional entrepreneurship and the adoption of new technologies. *Organization Studies* **26**(11): 1665-1687
- Murmann JP, Frenken K. 2006. Toward a systematic framework for research on dominant designs, technological innovations, and industrial change. *Research Policy* **35**: 925-952
- Murray JR. 1986. The First \$4 Billion is the Hardest. *Bio/Technology* **4**: 293-296
- Nightingale P. 2000. Economies of Scale in Experimentation: Knowledge and Technology in Pharmaceutical R&D. *Industrial and Corporate Change* **9**(2): 315-359
- Oliver AL. 2001. Strategic Alliances and the Learning Life-cycle of Biotechnology Firms. *Organization Studies* **22**(3): 467-489
- Oliver R. 1999. *The coming biotech age : the business of bio-materials*. MacGraw-Hill
- Orsenigo L. 1989. *The Emergence of Biotechnology. Institutions and Markets in the Industrial Innovation*. Printer Publishers: London
- Orsenigo L, Pammolli F, Riccaboni M, Bonaccorsi A, Turchetti G. 1998. The evolution of knowledge and the dynamics of industry network *Journal of Management and Governance* **1**: 147-175
- Osterwalder A, Pigneur Y, Tucci CL. 2005. Clarifying business models: origins, present, and future of the concept. *Communications of the Association for Information Systems* **15**
- Papadopoulos S. 2000. Business models in biotech. *Nature Biotechnology* **18**(Supplement)
- Papania L, Campbell C, Opoku RA, Styven M, Berthon J-P. 2008. Using brand personality to assess whether biotechnology firms are saying the right things to their network *Journal of Commercial Biotechnology* **14**(3): 247-255
- Pavitt K. 1984. Sectoral Patterns of Innovation: Toward a Taxonomy and a Theory. *Research Policy* **13**: 343-375
- Pettigrew AM. 1990. Longitudinal field research on change: theory and practice. *Organization Science* **1**(3)

- Phaal R, O'Sullivan E, Routley M, Ford S, Probert D. 2010. A framework for mapping industrial emergence. *Technology Forecasting & Social Change*
- Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, al. E. 1994. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* **9**: 1829-1838
- Pisano G. 1990. The R&D boundaries of the firm: An empirical analysis. *Administrative Science Quarterly* **35**(153-176)
- Pisano G. 2006. Can science be a business? Lessons from Biotech *Harvard business review*: 114-125
- Pisano G, Shan W, Teece DJ. 1988. Joint ventures and collaboration in the biotechnology industry. In D Mowery (Ed.), *International collaborative ventures in US manufacturing*: 183-222: Ballinger, Cambridge
- Powell WW. 1990. Neither market nor hierarchy: network forms of organisation. *Research in Organizational Behavior* **12**: 295-336
- Powell WW. 1998. Learning from collaboration: knowledge and networks in the biotechnology and pharmaceutical industries *California Management Review* **40**(3): 228-240
- Powell WW, Koput KW, Smith-Doerr L. 1996. Interorganizational collaboration and the locus of innovation. Networks of learning in biotechnology. *Administrative Science Quarterly* **41**: 116-145
- Prahalad CK, Bettis RA. 1986. The Dominant Logic: a New Linkage Between Diversity and Performance. *Strategic Management Journal* **7**(6): 485-501
- Prencipe A, Tell F. 2001. Inter-Project Learning: Processes and Outcomes of Knowledge Codification in Project-Based Firms. *Research Policy* **30**(9): 1373-1394
- Relman AS, Angell M. 2002. America's Other Drug Problem. *The New Republic* **December**(16): 27-41
- Rothaermel FT. 2000. Technological Discontinuities and the Nature of Competition. *Technology Analysis & Strategic Management* **12**(2)
- Rothaermel FT. 2001a. Complementary assets, strategic alliances, and the incumbent's advantage: an empirical study of industry and firm effect in the biopharmaceutical industry. *Research Policy* **30**: 1235-1251

Rothaermel FT. 2001b. Incumbent's advantage through exploiting complementary assets via interfirm cooperation *Strategic Management Journal* **22**: 687-699

Rothaermel FT. 2002. Technological discontinuities and interfirm cooperation: What determines a startup's attractiveness as alliance partner? *Ieee Transactions on Engineering Management* **49**(4): 388

Rothaermel FT, Hill CWL. 2005. Technological Discontinuities and Complementary Assets: A Longitudinal Study of Industry and Firm Performance. *Organization Science* **16**(1): 52-70

Rothman H, Kraft A. 2006. Downstream and into deep biology: Evolving business models in 'top tier' genomics companies. *Journal of Commercial Biotechnology* **12**(2): 86-98

Roux M, Xavier F. 2007. *Biologie Systémique: standards et modèles*. Ecrin

Rugman A, D'Cruz J. 1997. The theory of the flagship firm *European Management Journal* **15**(4): 403-412

Sabatier V, Kennard A, Mangematin V. 2010. Challenging a Dominant Industry Logic: Technological Discontinuities and Disruptive Business Models in the Drug Industry. *Working paper, Grenoble Ecole de Management*

Sabatier V, Mangematin V, Rousselle T. 2010a. From Recipe to Dinner: Business Model Portfolios in the European Biopharmaceutical Industry. *Long Range Planning* **43**(2-3)

Sabatier V, Mangematin V, Rousselle T. 2010b. Orchestrating networks in the biopharmaceutical industry: small hub firms can do it. *Production Planning & Control* **21**(2): 218-228

Santos F, Eisenhardt KM. 2009. Constructing Markets and Shaping Boundaries: Entrepreneurial Power in Nascent Fields. *Academy of Management Journal* **52**(4): 643-671

Sawhney M, Parikh D. 2001. Where values lives in a networked world. *Harvard business review*: 76-86

Scarbrough H, Swan J, Laurent S, Bresnen M, Edelman L, Newell S. 2004. Project-Based Learning and the Role of Learning Boundaries. *Organization Studies* **25**(9): 1579-1600

- Schumpeter JA. 1934. *The Theory of Economic Development*. Harvard University Press: Cambridge, MA
- Schweizer L. 2005. Concept and evolution of business models *Journal of General Management* **31**(2): 37-56
- Shah SK. 1999. Overview of the trastuzumab (HerceptinTM) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin. Oncol* **26**(Suppl. 12): 71-77
- Shah SK, Corley KG. 2006. Building Better Theory by Bridging the Quantitative-Qualitative Divide. *Journal of Management Studies* **43**(8): 1821-1835
- Shan W, Walker G, Kogut B. 1994. Interfirm cooperation and startup innovation in the biotechnology industry. *Strategic Management Journal* **15**(5): 387-394
- Siggelkow N. 2007. Persuasion with case studies. *Academy of Management Journal* **50**(1): 20-24
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2-2/neu oncogene. *Science* **235**: 177-182
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. 1989. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* **244**: 707-712
- Smith WK, Binns A, Tushman ML. 2010. Complex Business Models: Managing Strategic Paradoxes Simultaneously. *Long Range Planning* **43**(2-3): 448-461
- Sosna M, Treviño-Rodríguez RN, Velamuri SR. 2010. Business Model Innovation through Trial-and-Error Learning. *Long Range Planning* **43**(2-3): 383-407
- Sowlay M, Lloyd S. 2010. The current M&A environment and its strategic implications for emerging biotherapeutics companies. *Journal of Commercial Biotechnology* **16**: 109-119
- Stewart CA. 2004. Bioinformatics: Transforming Biomedical Research and Medical Care. *Communications of the ACM* **47**(11): 30-33
- Storper M. 1997. *The regional world: Territorial development in a global economy*. Guilford Press: New York

Stuart TE, Ozdemir SZ, Ding WW. 2007. Vertical alliance networks: The case of university-biotechnology-pharmaceutical alliance chains. *Research Policy* **36**: 477-498

Suarez FF, Utterback JM. 1995. Dominant Designs and the Survival of Firms. *Strategic Management Journal* **16**: 415-430

Taylor A, Helfat CE. 2009. Organizational Linkages for Surviving Technological Change: Complementary Assets, Middle Management, and Ambidexterity. *Organization Science* **20**(4): 718-739

Teece D.J., Rumelt R., Dosi G., Winter S. 1994. Understanding corporate coherence *Journal of Economic Behavior & Organization* **23**(1)

Teece DJ. 1986. Profiting from technological innovation: Implications for integration, collaboration, licensing and public policy. *Research Policy* **15**(285-305)

Teece DJ. 2000. *Managing intellectual capital: Organizational, strategic, and policy dimensions*. Oxford University Press: London

Teece DJ. 2010. Business Models, Business Strategy and Innovation. *Long Range Planning* **43**(2-3): 172-174

Teece DJ, Pisano G, Shuen A. 1997. Dynamic capabilities and strategic management *Strategic Management Journal* **18**(7): 509-533

Thomas TC, Acuna-Narvaez R. 2005. The convergence of biotechnology and nanotechnology: Why here, why now? . *Journal of Commercial Biotechnology* **12**(2): 105-110

Tripsas M. 1997. Unraveling the process of creative destruction: complementary assets and incumbent survival in the typesetter industry. *Strategic Management Journal* **18**: 119-142

Tushman ML, Anderson P. 1986. Technological Discontinuities and Organizational Environments. *Administrative Science quarterly* **31**: 439-465

Tushman ML, Rosenkopf L. 1992. Organizational Determinants of Technological Change: Toward a Sociology of Technological Evolution. *Research in Organizational Behavior* **14**: 311-347

Utterback JM, Abernathy WJ. 1975. A dynamic model of process and product innovation. *Omega* **3**(6): 639-656

Utterback JM, Suarez FF. 1993. Innovation, competition, and industry structure. *Research Policy* **22**(1): 1-21

Van Maanen J. 1979. The Fact of Fiction in Organizational Ethnography. *Administrative Science Quarterly* **24**: 539-550

Very P, Schweiger DM. 2001. The Acquisition Process as a Learning Process: Evidence from a Study of Critical Problems and Solutions in Domestic and Cross-Border Deals. *Journal of World Business* **36**(1): 11-31

Voelpel SC, Leibold M, Tekie EB. 2004. The wheel of business model reinvention: how to reshape your business model to leapfrog competitors. *Journal of Change Management* **4**(3): 259-276

Wade J. 1995. Dynamics of organizational communities and technological Bandwagons: an empirical investigation of community evolution in the microprocessor market. *Strategic Management Journal* **16**(111-133)

Walsh G. 2006. Biopharmaceutical benchmarks 2006. *Nature Biotechnology* **24**(7): 769-776

Wasserman S, Galaskiewicz J, (Eds.). 1994. *Advances in social network analysis*. Sage: London

Weisenfeld U, Reeves JC, Hunck-Meiswinkel A. 2001. Technology management and collaboration profile: virtual companies and industrial platforms in the high-tech biotechnology industries. *R&D Management* **31**(1): 91-100

Winter SG. 1984. Schumpeterian Competition under Alternative Technological Regimes. *Journal of Economic Behavior and Organization* **5**: 287-320

Winter SG, Kaniovski YM. 2003. A baseline model of industry evolution. *Journal of Evolutionary Economics* **13**: 355-383

Wunsch-Vincent S, Vickery G. 2004. Working Party on the Information Economy, Digital Broadband Content: Music. OECD Report

Yin RK. 2003. *Applications of Case Study Research* SAGE Publications Ltd, 2nd Revised Edition

Zhang J, Baden Fuller C, Mangematin V. 2007. Technological Knowledge Base, R&D Organization Structure and Alliance Formation: Evidence from the Biopharmaceutical Industry. *Research Policy* **36**: 515-528

Zhang JJ, Baden-Fuller C. 2008. Brokerage and firm network evolution: The Complementary Roles of Architectural and Functional Brokers. *Cass Working Paper*

Zott C, Amit R. 2010. Business Model Design: An Activity System Perspective. *Long Range Planning* **43**(2-3): 216-226

Zucker LG, Darby MR, Armstrong J. 2002. Commercializing Knowledge: University Science, Knowledge Capture, and Firm Performance in Biotechnology. *Management Science* **48**(1): 138-153

Zucker LG, Darby MR, Brewer MB. 1998. Intellectual Human Capital and the Birth of U.S. Biotechnology Enterprises. *The American Economic Review* **88**(1): 290-306