

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LA CRISE DE PRODUCTIVITÉ EN RECHERCHE PHARMACEUTIQUE :  
IDENTIFICATION D'UN PARADOXE STRATÉGIQUE  
PAR LA DYNAMIQUE DES SYSTÈMES

MÉMOIRE  
PRÉSENTÉ  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN ADMINISTRATION DES AFFAIRES

PAR

JEAN-FRANÇOIS LAVIGNE

MARS 2006

## REMERCIEMENTS

Je remercie mon directeur de recherche, Monsieur L. Martin Cloutier, professeur au département de Management et Technologie de l'École des Sciences de la Gestion et directeur du programme de la maîtrise en Informatique de Gestion à l'Université du Québec à Montréal. Son approche scientifique et ses connaissances avancées en simulation informatique ont contribué à rehausser la qualité de ce mémoire. Le Professeur Cloutier m'a permis d'effectuer cette étude dans des conditions privilégiées, notamment en m'accordant une importante bourse du Fonds Québécois de Recherche sur la Société et la Culture (FQRSC) pour la durée de mes études à la maîtrise.

Je remercie Monsieur Marc Banik, également professeur au département de Management et Technologie à l'École des Sciences de la Gestion, pour son aide et pour avoir facilité la poursuite de mes travaux au Centre interuniversitaire de recherche sur la science et la technologie (CIRST). Là-bas, j'ai eu la chance d'occuper un bureau, de présenter les résultats de mes recherches et de côtoyer des étudiants de cycles supérieurs de d'autres facultés et universités. Je gratifie toute l'équipe du CIRST, plus spécialement son directeur, Monsieur Yves Gingras, ainsi que sa secrétaire de direction, Madame Marie-Andrée Desgagnés, pour m'avoir accueilli et si bien traité.

Plus chaleureusement, je tiens à remercier ma compagne, Brenda, pour son soutien, son indulgence et sa patience. Je remercie également ma famille, plus particulièrement ma mère, Jocelyne, mon père, Jean-Guy, et sa conjointe, Julie, pour leur appui inconditionnel depuis toujours.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>II</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>IX</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>XI</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1.1 INTRODUCTION.....	1
1.2 MISE EN CONTEXTE.....	1
1.3 PROBLÉMATIQUE.....	3
1.3.1 Introduction.....	3
1.3.2 L'augmentation des investissements en R-D .....	3
1.3.3 La chute du nombre d'approbations.....	5
1.3.4 La hausse du coût de production estimé .....	6
1.3.5 La crise de productivité en recherche pharmaceutique .....	11
1.3.6 Conclusion .....	15
1.4 QUESTIONS DE RECHERCHE .....	16
1.5 OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	16
1.6 ORGANISATION DU MÉMOIRE.....	17
<b>CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DES CONCEPTS .....</b>	<b>18</b>
2.1 INTRODUCTION.....	18
2.2 FABRICATION, REGLEMENTATION ET PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	18
2.2.1 Introduction.....	18
2.2.2 Le processus de fabrication des nouveaux médicaments .....	18
2.2.3 Le processus réglementaire et la protection intellectuelle .....	20
2.3 LA STRUCTURE INDUSTRIELLE.....	22
2.3.1 Introduction.....	22

2.3.2	La consolidation de l'industrie.....	22
2.3.3	Les déterminants des fusions et des acquisitions .....	24
2.4	LE SENTIER STRATEGIQUE DES GRANDES FIRMES PHARMACEUTIQUES .....	32
2.4.1	Introduction.....	32
2.4.2	La diversification .....	33
2.4.3	L'intégration et l'externalisation.....	34
2.5	LA TECHNOLOGIE ET LA PRODUCTIVITE .....	36
2.5.1	Introduction.....	36
2.5.2	La technologie.....	37
2.5.3	Les technologies de rupture .....	40
2.6	LA TAILLE ET LE PARADOXE STRATEGIQUE .....	41
2.6.1	Introduction.....	41
2.6.2	La taille et la productivité .....	41
2.6.3	Le paradoxe stratégique .....	43
2.7	PERFORMANCE DES SYSTEMES.....	45
2.7.1	Introduction.....	45
2.7.2	La dynamique des systèmes.....	45
2.8	SYNTHESE ET CONCLUSION .....	52
<b>CHAPITRE 3 : MÉTHODE DE RECHERCHE .....</b>		<b>53</b>
3.1	INTRODUCTION.....	53
3.2	CONTEXTE DE LA RECHERCHE ET SOURCES D'INFORMATION .....	53
3.3	ÉTAPES ET DESIGN DE LA RECHERCHE .....	55
3.3.1	Étape 1 : Définition du problème .....	56
3.3.2	Étape 2 : Formulation des hypothèses dynamiques .....	57
3.3.3	Étape 3 : Design et élaboration du modèle de simulation .....	57
3.3.4	Étape 4 : Évaluation du modèle .....	58
3.3.5	Étape 5 : Formulation de nouvelles stratégies et évaluation des résultats.....	58
3.3.6	Résumé du processus de modélisation.....	58
3.4	SYNTHESE ET CONCLUSION .....	60

## **CHAPITRE 4 : ANALYSE DES DONNÉES HISTORIQUES ET MODÉLISATIONS** 61

4.1	INTRODUCTION.....	61
4.2	PRESENTATION ET ANALYSE DES DONNEES .....	61
4.2.1	L'augmentation des investissements en R-D .....	61
4.2.2	L'augmentation des revenus .....	62
4.2.3	La chute du nombre d'approbations et le risque .....	66
4.2.4	Le coût de production moyen.....	70
4.2.5	La structure industrielle .....	75
4.3	MODÉLISATION QUALITATIVE .....	88
4.3.1	Le diagramme d'influence .....	88
4.4	MODÉLISATION QUANTITATIVE .....	91
4.4.1	Le diagramme niveaux-taux : survol.....	92
4.4.2	Le diagramme niveaux-taux : détails .....	94
4.5	CALIBRAGE DU MODELE DE SIMULATION .....	108
4.6	SYNTHÈSE ET CONCLUSION .....	108

## **CHAPITRE 5 : ANALYSE DES RÉSULTATS**..... 110

5.1	INTRODUCTION.....	110
5.2	ÉVALUATION ET ANALYSE DE LA MODÉLISATION .....	110
5.2.1	Introduction.....	110
5.2.2	Les revenus réels et simulés.....	111
5.2.3	Les indices stratégiques réels et simulés .....	111
5.2.4	Les variations réelles et simulées des taux de succès.....	112
5.2.5	Les approbations réelles et simulées .....	113
5.2.6	Les molécules et les NME simulées obtenues via les F-A.....	114
5.2.7	Le portefeuille de produits réel et simulé.....	115
5.2.8	Les coûts réels et simulés.....	116
5.2.9	Les bénéfices nets réels et simulés.....	117
5.3	ANALYSE DE SCÉNARIOS.....	118
5.3.1	Introduction.....	118
5.3.2	Scénario 1 : Variation des délais.....	119

5.3.3	Scénario 2 : Variation des taux de succès .....	126
5.3.4	Scénario 3 : Variation des délais et des taux de succès.....	132
5.3.5	Scénario 4 : Variation des indicateurs stratégiques.....	139
5.4	SYNTHESE DES RESULTATS DES SCENARIOS .....	147
5.5	REPONSE AUX QUESTIONS DE RECHERCHE .....	149
<b>CHAPITRE 6 : CONCLUSION .....</b>		<b>152</b>
6.1	INTRODUCTION.....	152
6.2	SURVOL DE L'ÉTUDE .....	152
6.3	ATTEINTE DES OBJECTIFS ET PRINCIPAUX RÉSULTATS .....	154
6.4	LIMITES DE LA RECHERCHE.....	156
6.5	CONTRIBUTIONS DE LA RECHERCHE .....	157
6.6	RECHERCHES FUTURES.....	158
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>160</b>
<b>APPENDICE A : DICTIONNAIRE DES VARIABLES DU DIAGRAMME N-T .....</b>		<b>171</b>
<b>APPENDICE B : ÉQUATIONS ET VALEURS INITIALES DU DIAGRAMME N-T....</b>		<b>175</b>
<b>APPENDICE C : DIAGRAMME D'INFLUENCE INITIAL .....</b>		<b>178</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Investissements en R-D des membres PhRMA (en milliards de dollars US).....	3
Figure 2 : Pourcentage des ventes réinvesties en R-D par tranche de 10 ans .....	4
Figure 3 : Pourcentage des ventes réinvesties en R-D, 1970-2003.....	4
Figure 4 : Approbations aux É-U, 1992-2003.....	6
Figure 5 : Le ratio d'inefficience .....	12
Figure 6 : Nombre de F-A impliquant des firmes pharmaceutiques, 1997-2002.....	14
Figure 7 : La filière de développement en recherche pharmaceutique .....	19
Figure 8 : La valeur ajoutée via les F-A.....	26
Figure 9 : Les économies d'échelle et le choix d'un système stratégique .....	28
Figure 10 : Personnel de R-D dans les grandes firmes pharmaceutiques, 1970-1989 .....	34
Figure 11 : Le sentier stratégique des grandes firmes de recherche pharmaceutique .....	36
Figure 12 : Le paradoxe stratégique des grandes firmes de recherche pharmaceutique .....	43
Figure 13 : Système élémentaire avec rétroaction .....	47
Figure 14 : Exemple d'un diagramme d'influence .....	48
Figure 15 : Exemple d'un diagramme niveaux-taux.....	49
Figure 16 : Exemple graphique des résultats d'un diagramme niveaux-taux .....	50
Figure 17 : Formes génériques des structures de comportement des systèmes .....	51
Figure 18 : Processus de modélisation selon Sterman .....	55
Figure 19 : Processus de modélisation en lien avec les sources d'information .....	59
Figure 20 : Effet du niveau de risque des projets sur les revenus .....	70
Figure 21 : Effet du niveau de diversification sur les revenus.....	81
Figure 22 : Effet du niveau d'intégration sur les revenus .....	84
Figure 23 : Diagramme d'influence.....	89
Figure 24 : Diagramme niveaux-taux de la filière de développement et des indicateurs .....	92
Figure 25 : Diagramme niveaux-taux selon les deux principaux groupes d'éléments.....	93
Figure 26 : Diagramme niveaux-taux divisé en quatre sous-sections.....	94
Figure 27 : Diagramme niveaux-taux : sous-section 1.....	95
Figure 28 : Diagramme niveaux-taux : sous-section 2.....	98
Figure 29 : Diagramme niveaux-taux : sous-section 3.....	101

Figure 30 : Fonction graphe de la variable « NivRevenus ».....	102
Figure 31 : Fonction graphe de la variable « NivIntégration » .....	103
Figure 32 : Fonction graphe de la variable « NivDiversification ».....	104
Figure 33 : Fonction graphe de la variable « NivRisque » .....	104
Figure 34 : Diagramme niveaux-taux : sous-section 4.....	106
Figure 35 : Revenus réels et simulés, 1990-2003 .....	111
Figure 36 : Variations du taux de succès réelles et simulées, 1990-2003.....	113
Figure 37 : Approbations réelles simulées, 1990-2003.....	113
Figure 38 : Acquisitions simulées de NME et de molécules, 1990-2003 .....	115
Figure 39 : Portefeuille de produits réel et simulé, 1990-2003.....	116
Figure 40 : Coûts réels et simulés, 1990-2003.....	117
Figure 41 : Bénéfices nets réels et simulés, 1990-2003 .....	118
Figure 42 : Scénario 1 : résultats de l'option A .....	121
Figure 43 : Scénario 1 : résultats de l'option B.....	123
Figure 44 : Scénario 1 : résultats des options A et B .....	125
Figure 45 : Scénario 2 : résultats de l'option A .....	127
Figure 46 : Scénario 2 : résultats de l'option B.....	129
Figure 47 : Scénario 2 : résultats des options A et B .....	131
Figure 48 : Scénario 3 : résultats de l'option A .....	134
Figure 49 : Scénario 3 : résultats de l'option B.....	136
Figure 50 : Scénario 3 : résultats des options A et B .....	138
Figure 51 : Scénario 4 : résultats de l'option A .....	141
Figure 52 : Scénario 4 : résultats de l'option B.....	143
Figure 53 : Scénario 4 : résultats des options A et B .....	146

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Coûts moyens de production au niveau de l'industrie, 1958-1987 .....	7
Tableau 2 : Coûts moyens de production au niveau de l'industrie, 1987-2000 .....	8
Tableau 3 : Coûts moyens de R-D au niveau de la firme avant approbation, 1976-2003.....	9
Tableau 4 : L'accroissement de l'inefficience en recherche pharmaceutique, 1960-1990 .....	13
Tableau 5 : Les 10 plus grandes firmes de recherche pharmaceutique aux É.U., 2002.....	23
Tableau 6 : Les 10 plus grandes firmes de recherche pharmaceutique au monde, 2002 .....	24
Tableau 7 : Exemple d'un tableau de résultats d'un diagramme niveaux-taux .....	50
Tableau 8 : Les 14 grandes firmes de recherche pharmaceutique à l'étude.....	53
Tableau 9 : Source des données nécessaires à la modélisation .....	54
Tableau 10 : Sources des données comparatives .....	54
Tableau 11 : Investissements R-D des 14 firmes, 1994-2003 (en milliers de \$US) .....	61
Tableau 12 : Pourcentage de réinvestissement en R-D des 14 firmes, 1994-2003 .....	62
Tableau 13 : Revenus annuels des 14 firmes, 1994-2003 (en milliers de \$US) .....	63
Tableau 14 : Tableau d'analyse des revenus de la firme Pfizer (en millions de \$US).....	64
Tableau 15 : Revenus (en milliers de \$US) et nombre de NME par firme, 1994-2003.....	65
Tableau 16 : Nombre d'approbations par firme, 1994-2003.....	67
Tableau 17 : Revenu cumulé par firme, 1994-2003 (en milliers de \$US) .....	68
Tableau 18 : Nombre d'approbations de type 1 par firme, 1994-2003 .....	68
Tableau 19 : Effet du niveau de risque des projets sur les revenus, 1994-2003 .....	69
Tableau 20 : Coût moyen en R-D de NME par firme, 1994-2003 (en milliers de \$US) .....	71
Tableau 21 : Coût annuel moyen en R-D par NME, 1994-2003 (en milliers de \$US) .....	72
Tableau 22 : Coût moyen en R-D par NME, 1994-2003 (en milliers de \$US).....	72
Tableau 23 : Coût moyen en R-D pour un cycle de fabrication (en milliers de \$US) .....	73
Tableau 24 : Estimation des taux de succès de la filière de développement, 1994-2003 .....	75
Tableau 25 : Tableau d'analyse des F-A de la firme Pfizer, 1994-2003.....	76
Tableau 26 : Valeur des F-A des sept grandes firmes américaines, 1994-2003 .....	77
Tableau 27 : Parts de marché des 14 firmes, 1994-2003 .....	78
Tableau 28 : Parts de marché des firmes et croissance des ventes, 1994-2003 .....	78
Tableau 29 : Nombre de nouvelles classes thérapeutiques (par NME), 1996-2003 .....	79

Tableau 30 : Nombre de classes thérapeutiques (par NME), 1995-2003.....	80
Tableau 31 : Effet du niveau de diversification sur les revenus, 1994-2003 .....	80
Tableau 32 : Valeur des actifs tangibles, 1994-2003 (en milliers de \$US).....	82
Tableau 33 : Coefficients de corrélation des revenus et des actifs tangibles .....	83
Tableau 34 : Effet du niveau d'intégration sur les revenus, 1994-2003 .....	83
Tableau 35 : Nombre d'employés par firme, 1994-2003 .....	85
Tableau 36 : Coefficients de corrélation des revenus et des employés .....	85
Tableau 37 : Sommaire des indicateurs de performance des firmes, 1994-2003.....	87
Tableau 38 : Indices stratégiques réels et simulés, 1990-2003 .....	112
Tableau 39 : Synthèse des paramètres considérés par les scénarios .....	147
Tableau 40 : Synthèse des résultats des scénarios .....	148

## RÉSUMÉ

Ce mémoire repose sur la notion que l'industrie pharmaceutique mondiale traverse une sévère « crise » de productivité (Wood Mackenzie, 2003 ; Van Arnum, 2003 ; Banerjee et al., 2001 ; Bolten et DeGregorio, 2002 ; Graves et Langowitz, 1996). Depuis les dernières années, l'industrie a peu innové en nouveaux médicaments commercialisés annuellement. Pourtant, les investissements n'ont cessé de croître, passant de 1,3 milliard de dollars U.S. en 1977, à 32,1 milliards de dollars U.S. en 2002 (PhRMA, 2004). La diminution du nombre d'approbations de nouveaux médicaments, combinée à l'augmentation croissante des dépenses en R-D, ont eu pour effet d'augmenter substantiellement le coût moyen de production estimé d'un nouveau médicament. Les données disponibles montrent l'émergence d'une nouvelle structure de coûts. Celle-ci semble avoir provoqué un changement dans la perception des grandes firmes au sujet de la taille minimale efficace (TME) permettant de conserver un avantage concurrentiel ; puisque dès le début des années 1990, d'importantes vagues de fusions et d'acquisitions furent constatées dans ce secteur. Malgré la consolidation de l'industrie, les données disponibles montrent que la productivité continue de décroître. Face à cette situation, plusieurs universitaires et acteurs de l'industrie se sont penchés sur les causes possibles de cette « crise » de productivité (James, 1994 ; Drews et Ryser, 1996 ; Christensen, 1997). Cependant, aucun chercheur ne s'est intéressé à l'apport d'une modélisation structurelle par rétroaction de ces difficultés.

De la revue de la littérature semble émerger un cercle vicieux stratégique (nommé « paradoxe stratégique ») qui permet de montrer que les stratégies déployées par les grandes firmes de l'industrie pourraient ne pas produire les résultats escomptés à moyen et long terme. Appuyée par une collecte de données exhaustive, cette recherche propose une modélisation par la dynamique des systèmes du « pipeline » d'études cliniques, de fabrication et de commercialisation des 14 meneurs de l'industrie mondiale. L'objectif de la recherche consiste à analyser et à comprendre les diverses influences et rétroactions entre les variables et leurs impacts sur l'état de ce système. L'analyse des comportements du modèle a permis d'illustrer, par la simulation, le « choc global » du paradoxe stratégique sur la productivité. Sommairement, le modèle montre que les stratégies mises en place pour contrer la crise de productivité auraient des répercussions inattendues sur l'état du système. Les stratégies déployées contribueraient, de fait, à entretenir les difficultés associées à la productivité et ainsi à accentuer la « crise » actuelle. La simulation de divers scénarios permet d'évaluer et d'exposer de manière systémique les causes possibles de ce paradoxe.

Mots clés : Industrie de la recherche pharmaceutique, dynamique des systèmes, modélisation, crise de productivité, paradoxe stratégique, fusions et acquisitions (F-A).

## **CHAPITRE 1 : INTRODUCTION**

### **1.1 INTRODUCTION**

Ce mémoire s’amorce par une brève mise en contexte qui permet de définir et d’introduire le domaine de la recherche pharmaceutique. Suite à ceci, la problématique et les divers thèmes s’y rattachant sont présentés. La section concernant la problématique vise à mieux situer le lecteur face aux questions et aux objectifs de recherche proposés. Cette première partie du document se termine par une section qui offre une vue d’ensemble de la structure et de l’organisation de la recherche.

### **1.2 MISE EN CONTEXTE**

L’industrie pharmaceutique se compose principalement de deux grands domaines : la recherche et le développement (R-D) de nouveaux médicaments et la fabrication de médicaments génériques. Un nouveau médicament<sup>1</sup> est une substance active non encore commercialisée, alors qu’un médicament générique est une copie d’un médicament existant dont le brevet est expiré. Un brevet d’invention pharmaceutique est un titre délivré par les pouvoirs publics aux entreprises de recherche. Le brevet établit les droits de propriété relatifs aux nouveaux médicaments. Une demande de brevet est habituellement déposée dès les premières phases de fabrication d’un médicament et sa délivrance confère à son détenteur des droits exclusifs d’exploitation d’une période de vingt ans (Grabowski, 2002a, 2002b ; Lehman, 2003).

Les firmes œuvrant en R-D s’appliquent essentiellement à découvrir, développer et commercialiser de nouveaux médicaments. Les médicaments peuvent se subdiviser en deux catégories selon leur accessibilité : il y a ceux dits « en vente libre » et ceux qui sont vendus sous ordonnances par les professionnels de la santé dûment habilités. Cette recherche s’intéresse exclusivement au domaine d’activité de l’industrie pharmaceutique qui a trait aux nouveaux médicaments d’ordonnance. Dans ce document, pour désigner l’ensemble des firmes œuvrant dans ce domaine d’activité, le terme « industrie de la recherche pharmaceutique » est employé.

---

<sup>1</sup> Un nouveau médicament répond au type chimique NME (New Molecular Entity) défini par la FDA.

La fabrication d'un nouveau médicament est un processus long, complexe et très risqué (Grabowski, 2002a). Il faut habituellement compter plus d'une dizaine d'années et investir plusieurs centaines de millions de dollars pour espérer fabriquer un nouveau médicament. L'industrie de la recherche pharmaceutique est fortement réglementée ; nul ne peut commercialiser un nouveau produit sans d'abord en obtenir l'autorisation des instances réglementaires nationales. Ici, au Canada, pour commercialiser un nouveau produit, les firmes pharmaceutiques de recherche doivent obtenir l'autorisation de Santé Canada. Pour vendre aux États-Unis, il faut obtenir l'accord de la Food and Drug Administration (FDA).

L'industrie de la recherche pharmaceutique est un marché fragmenté, donc composé d'une large étendue de firmes de petite, moyenne et grande taille. Il est reconnu que l'industrie pharmaceutique mondiale a atteint une croissance ininterrompue du début des années 1950 au début des années 1990, une constance inégalée par aucune autre industrie mondiale majeure (James, 1994). En termes de revenus, elle est une des plus importantes industries mondiales (Class, 2002). Le marché mondial des médicaments d'ordonnance était évalué à près de 500 milliards de dollars US en 2003 (IMS, 2004). Malgré la croissance constante des revenus, l'industrie attire surtout l'attention par sa capacité historique à générer une profitabilité hors du commun. Sur une période d'évaluation de 32 ans, Scherer (1993) a estimé à 18,4 % les marges de profits moyennes des grandes pharmaceutiques comparativement à 11,9 % en moyenne pour les 500 plus grandes corporations américaines.

Les États-Unis représentent de loin le plus gros marché en terme de R-D et de ventes de médicaments (Mergent, 2003, 2004). Il est évalué que près de la moitié des ventes mondiales totales y sont annuellement enregistrées (Class, 2002). Étant donné l'importance du marché étasunien face à l'industrie dans sa globalité, cette recherche s'intéresse principalement aux acteurs et aux indicateurs de l'industrie pharmaceutique des États-Unis.

Malgré un passé glorieux, il semble que l'industrie de la recherche pharmaceutique éprouve actuellement d'importantes difficultés. Que ce soit par le retrait du marché de nombreux médicaments, la récente chute boursière des titres des grandes firmes pharmaceutiques ou les

nombreuses fusions et acquisitions constatées, l'industrie a dernièrement fait couler beaucoup d'encre dans l'actualité internationale.

### **1.3 PROBLÉMATIQUE**

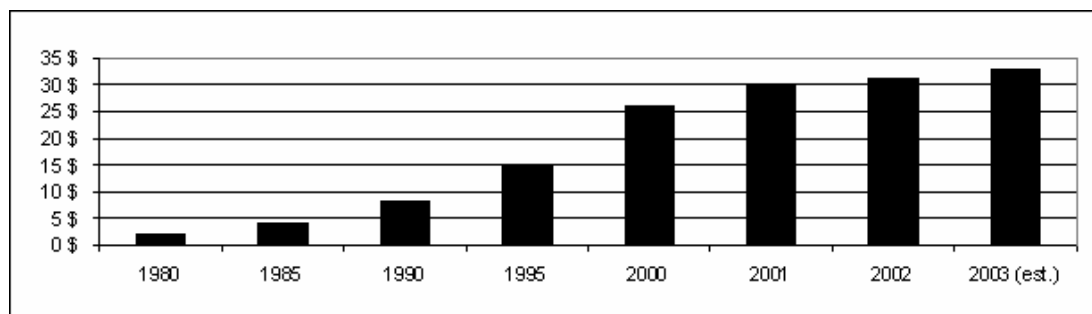
#### **1.3.1 Introduction**

Cette section du document se veut un survol des principaux éléments de la problématique à l'étude dans ce travail de recherche. Dans l'ordre, il est présenté comment la hausse des investissements en R-D, la diminution du nombre de nouvelles molécules et la hausse des coûts auraient contribué à engendrer une « crise » de productivité en recherche pharmaceutique.

#### **1.3.2 L'augmentation des investissements en R-D**

Une récente étude de la Pharmaceuticals Research and Manufacturers of America (PhRMA), l'association étasunienne représentant les grandes entreprises de recherche pharmaceutique mondiales, a soulevé d'importantes hausses annuelles des investissements en R-D depuis les dernières années (PhRMA, 2003, 2004). Selon PhRMA, les investissements cumulatifs de ses membres auraient été multipliés par plus de 24 fois leurs valeurs au cours des 25 dernières années, passant de 1,3 milliard de dollars US en 1977 à 32,1 milliards de dollars US en 2002 (voir la figure 1).

**Figure 1 : Investissements en R-D des membres PhRMA (en milliards de dollars US)**

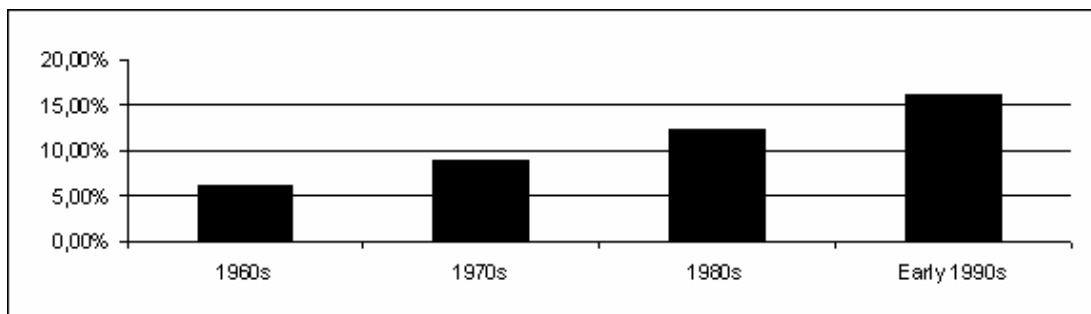


Source : PhRMA (2003)

Cette augmentation des investissements représente un taux de croissance annuelle de 13,68 %. L'étude de PhRMA soulève également que le pourcentage moyen des ventes réinvesties en R-D aux États-Unis avoisinait 18 % en 2002, un taux de réinvestissement qui,

selon les auteurs de l'étude, serait nettement supérieur à toute autre grande industrie américaine. Toujours en 2002, mais à l'échelle internationale cette fois, l'association a estimé que ses membres réinvestissaient 16 % de leur chiffre de vente en R-D, un pourcentage appuyé par plusieurs études indépendantes, dont un rapport de recherche rendu public au milieu des années 1990 effectué par Barrie G. James, président de Pharma Strategy Consulting, une firme de consultation suisse. Selon James (1994), le pourcentage des ventes réinvesti en R-D par les vingt plus grandes firmes (en terme de revenus) aurait considérablement augmenté depuis les dernières années, passant de 6 % au début des années 1960 à plus de 16 % au cours des années 1990 (voir la figure 2).

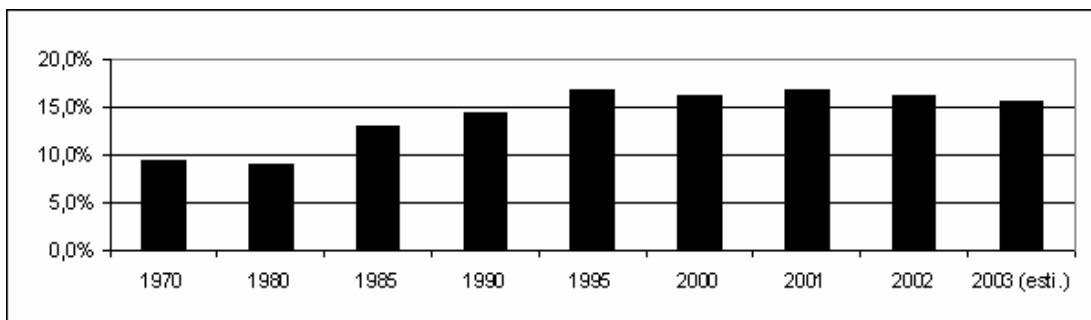
**Figure 2 : Pourcentage des ventes réinvesties en R-D par tranche de 10 ans**



Source : James (1994)

Malgré les fortes augmentations des investissements entre les années 1960 et les années 1990, il semble que la croissance du pourcentage de réinvestissement se soit récemment stabilisée (voir la figure 3).

**Figure 3 : Pourcentage des ventes réinvesties en R-D, 1970-2003**



Source : PhRMA (2004)

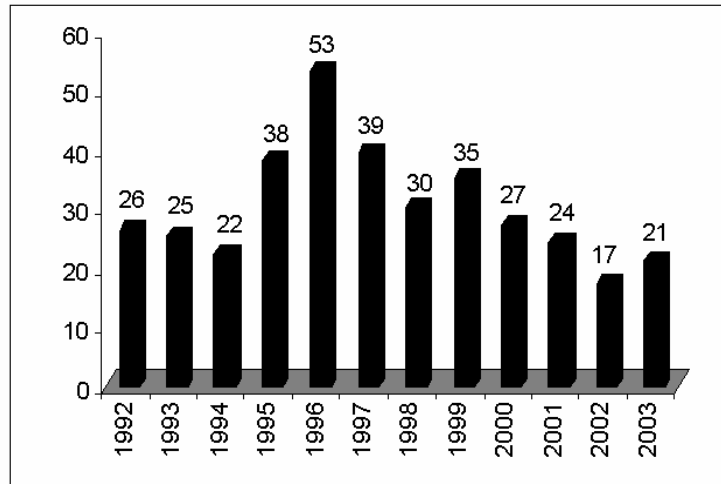
Comme la figure 3 le montre, les taux de réinvestissement annuel des ventes en R-D des grandes entreprises de recherche pharmaceutique n'auraient que très légèrement dépassé 16 % et se seraient maintenus ainsi depuis la période médiane des années 1990 (PhRMA, 2004). Depuis les dernières années, on constate des hausses d'investissements en R-D mais un taux de réinvestissement stable. Ce phénomène s'explique par des augmentations croissantes des ventes annuelles des grandes firmes pharmaceutiques. Il est estimé que les ventes annuelles des membres de PhRMA auraient augmenté à un taux moyen de 11 % depuis les trente dernières années (PhRMA, 2004). Une telle hausse des ventes pourrait s'expliquer soit par une augmentation du nombre d'approbations et/ou par une augmentation du revenu moyen par approbation.

### **1.3.3 La chute du nombre d'approbations**

La protection intellectuelle relative aux nouveaux médicaments étant d'une durée limitée, les entreprises pharmaceutiques de recherche doivent constamment innover afin de renouveler leur portefeuille de produits et ainsi maintenir un équilibre financier jugé satisfaisant par les parties prenantes (*stakeholders*). Les investissements croissants annuels en R-D témoignent des efforts effectués par les grandes firmes en ce sens.

De 1992 à 2003, 357 nouveaux médicaments ont obtenu l'approbation de la FDA et ont été commercialisés sur le marché étasunien, ce qui équivaut en moyenne à près de 30 nouveaux médicaments approuvés annuellement sur 12 ans (FDA, 2004). Seulement 21 nouveaux médicaments ont été autorisés à être commercialisés en 2003 (voir la figure 4). La figure 4 indique que l'industrie a atteint un sommet en 1996 avec 53 approbations. Les dernières années de 1990 auront été productives pour l'industrie, mais les années 2000 auront cependant été plus difficiles. Durant cette période, il n'aura pas été possible d'obtenir plus de 30 approbations annuellement. En 2002, l'industrie a atteint un creux historique avec seulement 17 nouveaux médicaments ayant obtenu le feu vert de la commercialisation.

**Figure 4 : Approbations aux É-U, 1992-2003**



Source : FDA (2004)

Toute chose étant égale par ailleurs, la croissance annuelle des investissements aurait logiquement dû permettre d'anticiper des hausses de nouveaux produits à commercialiser. On observe plutôt l'effet contraire. La hausse des investissements n'a pas provoqué une augmentation du nombre d'approbations. La situation permet de croire à de possibles hausses des coûts de production (R-D).

#### **1.3.4 La hausse du coût de production estimé**

Il est souligné que le processus de production des nouveaux médicaments est long, complexe et très risqué économiquement. Une large part du risque assumé par les fabricants provient inévitablement des coûts estimés nécessaires pour produire un nouveau médicament (Grabowski, 2002a). Au cours des trente dernières années, plusieurs chercheurs ont tenté d'évaluer le coût moyen en R-D d'un nouveau médicament. Essentiellement, deux méthodes distinctes ont été utilisées dans ces analyses. Les coûts ont été estimés à l'échelle de l'industrie et au niveau de la firme.

La première méthode vise à déterminer le coût moyen de R-D observé via l'industrie dans sa globalité. Pour estimer le coût moyen de production d'un nouveau médicament, certains ont effectué des régressions linéaires alors que d'autres ont préféré utiliser le ratio des

investissements annuels totaux en R-D sur le nombre d'approbations annuelles. Avant 1987, aucune étude connue n'a pu évaluer les coûts en divisant les investissements totaux par le nombre de médicaments approuvés. Le tableau 1 représente les coûts estimés avant 1988 selon les principaux auteurs ayant utilisé la régression linéaire comme méthode d'analyse.

**Tableau 1 : Coûts moyens de production au niveau de l'industrie, 1958-1987**

Année (\$ constants)	Auteur	Période d'étude	Coût moyen estimé
1958	Bailey	1949-1969	<i>Avant 1962</i> : 2,5 millions \$US <i>Après 1962</i> : 6 millions \$US
1973	Swartzman	1966-1972	24 millions \$US
1987	Wiggins	1970-1985	108 millions \$US <sup>2</sup>
1987	Grabowski et Vernon	1970-1979	125 millions \$US

Source : Adapté de l'étude de l'Office of Technology Assessment (1993, p. 49).

Il est à noter que les auteurs cités dans le tableau 1 ont tenu compte des investissements totaux en R-D des membres de PhRMA pour effectuer leurs analyses. Les coûts rapportés dans ce tableau ne servent qu'à fournir une indication puisqu'ils prennent en compte que les grandes firmes pharmaceutiques et non pas l'industrie dans sa globalité. Le tableau 1 permet tout de même de donner un aperçu de la hausse du coût moyen des médicaments des années 1960 à 1980. Selon ces estimations, le coût moyen estimé des 25 dernières années aurait augmenté de plus de 20 fois sa valeur, passant de 6 millions de dollars US en 1962 à 125 millions en 1987. Sur cette période, mais cette fois en posant l'hypothèse d'une inflation annuelle de 2,5 %, le coût moyen aurait bondit de plus de 11 fois sa valeur initiale en 25 ans.

Après 1987, les études n'estiment plus le coût moyen au moyen de la régression linéaire. Durant cette période, seul Matthews (2002) a estimé le coût des médicaments, il a choisi la méthode qui vise à diviser les investissements totaux annuels en R-D par le nombre d'approbations annuelles. Le tableau suivant montre les estimations de Matthews sur la période de 1987 à 2000 (voir le tableau 2). Il est à noter que les coûts moyens inclus dans le tableau 2 ne tiennent pas compte des délais entre le moment où sont investies les sommes d'argent et le moment où les médicaments obtiennent l'approbation de la FDA. L'auteur ne

<sup>2</sup> Représente le coût marginal et non le coût moyen. Le coût marginal ne tient pas compte des frais fixes ; ce qui a pour effet que le coût marginal estimé est inférieur au coût moyen estimé.

fait que diviser les investissements totaux par le nombre d'approbations annuelles. On constate la même situation au sujet de la source des investissements qu'au tableau 1.

**Tableau 2 : Coûts moyens de production au niveau de l'industrie, 1987-2000**

Année	R-D (G \$US)	Approbations	Coût moyen (M \$US)
1987	5,5	21	262,0
1988	6,5	20	326,9
1989	7,3	23	318,7
1990	8,4	23	366,1
1991	9,7	30	323,5
1992	11,5	26	441,1
1993	12,7	25	509,6
1994	13,4	22	611,3
1995	15,2	28	543,1
1996	16,9	53	319,0
1997	19,0	39	487,4
1998	21,1	30	702,0
1999	22,7	35	649,1
2000	26,0	27	964,1

Source : Matthews (2002)

Cependant, Matthews semble avoir comparé les investissements des membres de PhRMA aux approbations totales de l'industrie, telles que rapportées par la FDA. Dans ces conditions, les coûts moyens montrés dans le tableau 2 paraissent inexacts et approximatifs. En réalité, il est logique de croire que les coûts moyens estimés ont été sous-évalués. Les grandes firmes ne détiennent vraisemblablement pas la totalité des approbations enregistrées au niveau de l'industrie. Malgré cette faiblesse, le tableau permet tout de même de déceler un écart important entre les coûts estimés de la fin des années 1980 et ceux estimés plus d'une dizaine d'années plus tard.

La deuxième méthode vise à identifier les coûts spécifiques des approbations au niveau de la firme. Pour effectuer une telle analyse, les chercheurs estiment d'abord les coûts engendrés à chacune des phases du processus de R-D pour finalement les capitaliser au moment de la demande d'approbation du médicament. Cette deuxième méthode paraît plus rigoureuse que la première puisqu'elle tient compte des délais entre les investissements en R-D et les temps de développement. Cette méthode a aussi la particularité de prendre en compte le coût du

capital et le coût des échecs (les médicaments qui n'obtiennent pas l'approbation de la FDA). Le coût du capital agit ici comme un coût d'opportunité. Dans ce contexte, le coût du capital représente le manque à gagner attribuable au fait de ne pas exploiter une autre possibilité d'investissement visant une plus courte échéance. Le coût des échecs est un élément important puisqu'il représente près de 75 % du total des coûts (The Boston Consulting Group, 2004c). Le tableau 3 permet de comparer les différentes analyses effectuées au cours des 30 dernières années. Il est important de spécifier que le coût estimé repose sur les dépenses totales en R-D. Ces estimations représentent les coûts de découverte et de fabrication d'un nouveau médicament, peu importe son niveau d'innovation. Il est estimé qu'un maximum de 70 % des dépenses en R-D peut être attribué à la R-D de nouveaux médicaments actifs (Frank, 2003).

**Tableau 3 : Coûts moyens de R-D au niveau de la firme avant approbation, 1976-2003**

Année (\$ constants)	Étude (auteur et année)	Période d'étude	Coût moyen	Coût moyen (\$ de 2003)
1976	Hansen, 1979	1963-1975	54 millions US	105 millions US\$
1987	DiMasi, 1991	1970-1982	231 millions US	343 millions US\$
2000	DiMasi, Hansen, Grabowski, 2003	1983-1994	802 millions US	864 millions US\$
2000	Gilbert et al. 2003	1995-2000	1,1 milliard \$US	1,18 milliard US
2003	Gilbert et al. 2003	2000-2002	1,7 milliard \$US	1,7 milliard US\$

Source : Adapté de Dickson et Gagnon (2004, p. 424).

Au tableau 3, on observe, selon les différents auteurs, d'importantes variations du coût moyen pour une même année. Cette situation amène à questionner les raisons expliquant les différents écarts. Plusieurs études se sont penchées sur la validité de ces recherches empiriques. En 1993, The Office of Technology Assessment (OTA), un département du Congrès américain, a vérifié et globalement appuyé les méthodes de calcul utilisées par Hansen et DiMasi (OTA, 1993). Cependant, l'OTA a malgré tout émis certaines réserves à propos des faibles échantillons utilisés et au sujet de la validité des données recueillies par les chercheurs auprès des grandes firmes pharmaceutiques. Selon l'OTA les données provenant des entreprises pharmaceutiques ne permettraient pas d'être vérifiées et validées. Aussi, l'OTA a indiqué qu'il croyait important de considérer les déductions fiscales et les crédits d'impôt associés à la R-D. Or, les deux études n'ont pas considéré ces économies dans leurs estimations du coût moyen de production. En 1993, l'OTA a repris l'étude de DiMasi (1991)

pour y apporter certaines modifications et estimer les coûts moyens en dollars constants de 1990. L'OTA a évalué le coût moyen à 359 millions de dollars US avant taxes et crédits d'impôt, et à 237 millions de dollars US après les considérations fiscales (OTA, 1993). Il est à noter que les résultats de l'OTA ne montrent que très peu d'écart avec l'évaluation des coûts par DiMasi (1991).

Public Citizen, un groupe national de consommateurs étasuniens dans lequel était associé Ralph Nader, a aussi critiqué l'étude de 1991 de DiMasi (Public Citizen, 2001). Selon le rapport, l'organisme a identifié deux principales lacunes. Tout d'abord, Public Citizen croit qu'il est erroné d'inclure le coût du capital dans de telles estimations et qu'il est inexact de calculer les coûts de production sans tenir compte des avantages fiscaux associés.

DiMasi et al. (2003) ont repris la même méthode que dans l'étude précédente de DiMasi (1991) pour estimer le coût moyen en R-D d'un nouveau médicament avec un échantillon plus récent. Les résultats de l'étude montrent un coût moyen estimé à 403 millions de dollars US (en dollars constants de l'an 2000) avant approbation. Une fois ce coût capitalisé à 11 %, pour y inclure le coût du capital, les auteurs ont estimé à 802 millions de dollars US le coût moyen de production avant approbation d'un nouveau médicament. Quelques mois après la publication de cette dernière étude, en 2003, le Tufts Center for the Study of Drug Development (Tufts CSDD) a évalué à 897 millions de dollars US (en dollars constants de l'an 2000) le coût moyen total en y incluant les coûts engendrés après l'approbation de la FDA (Tufts CSDD, 2003b). Toujours en 2003, Gilbert et al. (2003) de la firme de consultation Bain, ont aussi estimé le coût moyen des nouveaux médicaments selon une méthode similaire. En utilisant un taux de succès inférieur aux études précédentes et en y incluant les coûts de lancement, les auteurs ont d'abord évalué les coûts à 1,1 milliard de dollars US (en dollars constants de 2000) pour la période de 1995 à 2000 puis à 1,7 milliard de dollars US (en dollars constants de 2003) pour les deux premières années du nouveau millénaire.

Le tableau 3 permet de constater que le coût moyen estimé par Hansen en 1979 aurait augmenté de 16 fois sa valeur en le comparant au coût estimé par Gilbert et al. (2003). En

tenant seulement compte des deux études auxquelles DiMasi a participé, les coûts moyens auraient augmenté de 7,4 % au-dessus du niveau d'inflation sur une base annuelle entre la période séparant les deux études (DiMasi et al., 2003).

En résumé, les études ayant traitées des coûts au niveau industriel permettent de dégager une augmentation du coût moyen de plus de 20 fois la valeur initiale pour la période de 1962 à 1987. D'autre part, les études ayant traitées des coûts, au niveau de la firme cette fois, montrent une augmentation de plus de 16 fois la valeur initiale pour la période de 1987 à 2003. Malgré les écarts de coûts moyens selon les différentes études disponibles, la forte augmentation du coût moyen estimé des dernières années paraît évidente.

### **1.3.5 La crise de productivité en recherche pharmaceutique**

Sous sa forme la plus simple, la productivité est le ratio des intrants utilisés pour fabriquer un extrant. On calcule généralement la productivité par le ratio entre les facteurs de production utilisés et la quantité de biens fabriqués. Une telle définition de la productivité équivaut donc à tenter de déterminer l'efficacité de la recherche pharmaceutique, sans tenir compte de la valeur des nouveaux médicaments. L'efficacité est le ratio des résultats obtenus et des ressources utilisées pour les atteindre. Selon cette définition, le niveau de productivité de l'industrie pharmaceutique pourrait être mesuré en comparant le nombre de nouveaux médicaments approuvés annuellement et la quantité de ressources nécessaires pour les fabriquer. Plusieurs observateurs de l'industrie ont opté pour cette définition de la productivité afin de décrire le contexte actuel en recherche pharmaceutique, mais certains ont préféré y ajouter la notion de valeur du bien fabriqué afin d'obtenir une vision plus éclairée du contexte global. Dans ce dernier cas, le terme « productivité marginale » est employé pour désigner la valeur supplémentaire de production obtenue par l'ajout d'une unité monétaire supplémentaire investie. Le terme « valeur » indique le niveau de revenu monétaire supplémentaire que procure un nouveau produit à son commanditaire. La valeur selon les bénéfices (telles l'amélioration de l'espérance de vie, la réduction des coûts d'hospitalisation, etc.) ou l'utilité qu'apportent les nouveaux médicaments aux utilisateurs et à la société dans son ensemble (à ce propos, voir Koenig (1992), Lichtenberg (1996, 1998, 2002) et Petkantchin (2004)) n'est pas considérée.

En recherche pharmaceutique, l'augmentation des investissements et la diminution du nombre d'approbations constatées depuis les dernières années contribueraient donc à diminuer l'efficacité ou la productivité (Coe, 2002). En 1994, James (1994) a introduit une mesure permettant de quantifier les variations de productivité de l'industrie pharmaceutique. Le ratio « T/S », qu'il a aussi nommé « ratio d'inefficience », reprend le concept même du calcul de la productivité, mais y ajoute un indicateur de performance. Cet indicateur représente la somme moyenne des investissements nécessaires, en y excluant les échecs, pour produire un nouveau médicament (voir la figure 5).

**Figure 5 : Le ratio d'inefficience**

$$\frac{T}{S} = \frac{\text{Investissement total moyen en R-D}}{\text{Nombre moyen de nouveaux médicaments approuvés}} \approx \frac{X}{X}$$

Source : Adapté de James (1994)

Au numérateur, la variable « T » représente l'investissement total moyen en R-D divisé par le nombre moyen de nouveaux médicaments approuvés. La variable « T » désigne donc la productivité selon la définition donnée précédemment. Au dénominateur, la variable « S » représente l'investissement spécifique moyen en R-D nécessaire pour produire un nouveau médicament. James (1994) a utilisé ce ratio pour comparer la performance de six grandes firmes américaines. Les résultats de son analyse lui ont permis de démontrer que le T/S aurait augmenté considérablement entre 1960 et 1990 (voir le tableau 4).

Selon l'étude de James, les fortes augmentations constatées au niveau des investissements spécifiques moyens seraient dommageables, mais non dramatiques pour l'industrie. D'après l'auteur, le problème principal auquel serait confrontée la recherche pharmaceutique se logerait davantage dans son incapacité à stabiliser la croissance des investissements totaux en R-D. L'augmentation des investissements totaux aurait provoqué un taux de croissance de 95 % de l'inefficience depuis 1960. Cependant, il est pertinent de se demander si une

augmentation de l'inefficience (ou une diminution de la productivité) engendre nécessairement une baisse de la productivité marginale.

**Tableau 4 : L'accroissement de l'inefficience en recherche pharmaceutique, 1960-1990**

Éléments et mesures	1960	1970	1980	1990
Investissement moyen en R-D divisé par le nombre moyen de nouveaux médicaments approuvés (M\$US)	16,8	50,5	158,3	330,5
Investissement spécifique moyen en R-D (M\$US)	9,0	19,0	48,0	89,0
Ratio d'inefficience	1,9	2,7	3,3	3,7
Croissance du ratio d'inefficience depuis les années 1960 (%)		42	74	95

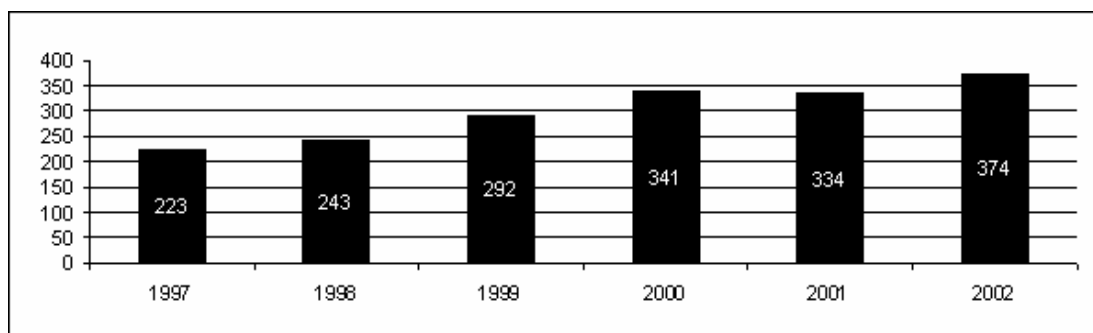
Source : Adapté de James (1994, p. 17).

Il est possible que l'industrie dans son ensemble investisse plus en R-D tout en obtenant moins d'approbations, mais que celles-ci aient une valeur économique supérieure. Dans un tel cas, les firmes de recherche se verraient obtenir plus de revenus avec moins de nouveaux médicaments. Or, selon les données disponibles, il semble qu'une telle situation soit possible actuellement (McKinnon et al., 2004 ; The Boston Consulting Group, 2004a). Tel que vu précédemment, depuis les dernières années, les grandes firmes pharmaceutiques semblent obtenir plus de revenus, ce qui leur permet d'investir plus en R-D. L'augmentation des revenus peut être attribuée à deux causes ; soit à une augmentation de la valeur économique des médicaments fabriqués ou soit à une consolidation de l'industrie.

Drews et Ryser (1996) ont étudié la productivité du domaine de la recherche pharmaceutique en y associant la notion de la valeur économique du médicament fabriqué. Tout d'abord, ils ont tenté de déterminer le nombre de médicaments qu'une firme doit faire approuver annuellement pour obtenir un taux de croissance des ventes satisfaisant les parties prenantes. Ensuite, ils ont identifié le nombre potentiel de nouveaux médicaments à être approuvés pour les années à venir. En somme, ils ont comparé le nombre des nouvelles approbations atteignables au nombre d'approbations jugées nécessaires pour maintenir un certain niveau de croissance des revenus. Les résultats de leur étude eurent l'effet d'une onde de choc. Utilisant un taux de succès supérieur à ce qui est généralement reconnu pour la fabrication d'un nouveau médicament, ils ont tout de même dû conclure que l'industrie n'était pas en mesure

de générer un nombre suffisant de nouveaux produits pour satisfaire une croissance annuelle de 5 à 10 % des revenus. Ceci implique, malgré de possibles augmentations de la valeur économique des nouveaux médicaments, que l'industrie souffrirait d'une crise de productivité. Déplorant la faible productivité de l'industrie, Drews et Ryser (1996), n'ont eu d'autre choix que de prédire que la consolidation de l'industrie était inévitable. Près de 10 ans plus tard, ils pourraient avoir eu raison. Le nombre de fusions et d'acquisitions (F-A) n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années passant de 223 en 1997 à 374 transactions en 2002 (voir la figure 6).

**Figure 6 : Nombre de F-A impliquant des firmes pharmaceutiques, 1997-2002**



Source : PricewaterhouseCoopers (2003b)

La valeur totale annuelle des F-A s'est cependant stabilisée depuis le début de 2000 après des années record. La valeur totale des F-A était évaluée à 12 G (milliards) de dollars (\$) en 1997, 87G\$ en 1998, 133G\$ en 1999, 109G\$ en 2000, 61G\$ en 2001, puis à 71G\$ en 2002 (Anonyme, 1999 ; PricewaterhouseCoopers, 2002b, 2002c, 2003a, 2003b, 2003c, 2003d). De la période de 1998 à 2000 (trois ans), six transactions majeures ont été effectuées pour une valeur totale de 258 milliards de dollars, soit 78 % de la valeur totale des transactions enregistrées sur la même période pour l'industrie dans son ensemble. De 1990 à 2000, le volume et la valeur des F-A auraient été multipliés par dix (Anonyme, 2003a).

En 2001, soit cinq ans après l'étude de Drews et Ryser (1996), une étude de la firme de consultation Accenture est arrivée à la même conclusion (Banerjee et al., 2001). Les grandes firmes pharmaceutiques de recherche se devaient d'obtenir de quatre à six approbations par année d'ici 2010 pour espérer atteindre une croissance annuelle de 8 % (Banerjee et al.,

2001 ; Flavin et al., 2001 ; Bolten et DeGregorio, 2002). Or, les données disponibles indiquent que depuis 2001 les grandes firmes n'ont obtenu en moyenne qu'une seule approbation par année (FDA, 2004). De plus, il a été estimé que seulement trois nouveaux médicaments sur dix (30 %) rapportaient suffisamment de revenus permettant de combler ou de surpasser les coûts de développement (DiMasi, 2000, 2001a ; Grabowski et al., 2002). De toute évidence, l'accroissement du nombre de F-A n'aurait pas permis d'améliorer la productivité marginale des grandes firmes de recherche pharmaceutique.

En résumé, les études disponibles s'intéressant, tant à la productivité, qu'à la productivité marginale, concluent que l'industrie de la recherche pharmaceutique semble de moins en moins performante. Les données disponibles ne permettent cependant pas de déterminer de façon précise si la valeur économique des nouveaux médicaments s'est accrue. Malgré de possibles hausses en ce sens, il semble que cela n'ait pas permis d'améliorer la productivité. Face à une telle situation, il semble que les grandes firmes pharmaceutiques se seraient engagées dans un mode sans cesse grandissant de F-A (Van Arnum, 2000 ; Anonyme, 2000 ; Henderson, 2000 ; DiMasi, 2001a). Malgré la récente consolidation de l'industrie, les données disponibles montrent que la productivité continue de décroître.

### **1.3.6 Conclusion**

Tel que vu dans cette section, depuis les dernières années, l'industrie a peu innové en nouveaux médicaments commercialisés annuellement. Pourtant, les investissements en R-D n'auraient cessé de croître. La diminution du nombre d'approbations de nouveaux médicaments et l'augmentation croissante des dépenses en R-D auraient eu pour effet d'augmenter substantiellement le coût moyen de production estimé d'un nouveau médicament. L'émergence de cette nouvelle structure de coûts semble refléter une crise de productivité qui aurait contribué à la consolidation de l'industrie. Dernièrement, malgré le nombre grandissant de F-A entre grandes firmes pharmaceutiques, la productivité serait toujours décroissante.

#### **1.4 QUESTIONS DE RECHERCHE**

Cette section du document vise à présenter les questions de recherche. Dans un premier temps, la question de recherche principale est présentée, à laquelle s'ajoutent deux questions secondaires.

Cette recherche s'intéresse au rôle que les vagues de F-A ont joué dans la récente baisse de la productivité des grandes firmes de recherche pharmaceutique. Dans cette optique, la question suivante est posée :

*Quel est l'impact des fusions et acquisitions sur le processus de R-D et sur la productivité des grandes firmes de recherche pharmaceutique ?*

Les deux questions secondaires suivantes seront examinées :

*QS<sub>1</sub> : Pourquoi les grandes firmes de recherche pharmaceutique se sont-elles engagées dans des transactions de F-A ?*

*QS<sub>2</sub> : Comment les grandes firmes de recherche pharmaceutique peuvent-elles améliorer leur productivité ?*

#### **1.5 OBJECTIFS DE RECHERCHE**

Les objectifs de recherche principaux sont :

- Présenter l'industrie de la recherche pharmaceutique et soulever une problématique ;
- Décrire la structure industrielle de la recherche pharmaceutique ;
- Démontrer le comportement des grandes firmes face à la crise de productivité ;
- Modéliser le processus de fabrication et les stratégies des grandes firmes ;
- Utiliser la dynamique des systèmes pour comprendre le comportement des grandes firmes et son impact sur la productivité.

Au plan personnel, l'objectif que vise cette recherche est l'application théorique et pratique acquise en management et le développement des qualités d'analyse et des habiletés pour la recherche fondamentale et appliquée.

## **1.6 ORGANISATION DU MÉMOIRE**

Ce mémoire de recherche comprend six chapitres. Le chapitre 1, qui se voulait une introduction à cette recherche, a exposé la problématique du sujet choisi ainsi que les objectifs de la recherche. Le chapitre 2 vise à faire le point de la question dans la littérature scientifique. Cette partie est étayée par une bibliographie critique du thème central et de ses composantes. Le chapitre 3 présente la méthode de recherche utilisée. Le chapitre 4 montre l'analyse des données et les différentes modélisations alors que le chapitre 5 expose l'analyse des résultats selon divers scénarios de simulation. Finalement, ce document se termine par une conclusion qui permet de présenter un survol des principaux résultats, des limites de la recherche et de soulever les possibilités de recherches futures.

## **CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DES CONCEPTS**

### **2.1 INTRODUCTION**

Ce chapitre débute à la section 2.2 par une brève explication du processus de R-D des nouveaux médicaments et des étapes réglementaires y étant associées. La section 2.3 traite de la structure industrielle et des différentes stratégies employées par les grandes firmes pour contrer la crise de la productivité. Ensuite est mis en lumière comment sont fabriqués les médicaments et pourquoi l'industrie de la recherche pharmaceutique est confrontée à des technologies de rupture. Dans la section 2.4 sont exposées les différentes hypothèses émises concernant la taille et la productivité et est introduite la notion du paradoxe stratégique des grandes firmes de recherche pharmaceutique. La dernière section de ce chapitre présente quelques rudiments de la dynamique des systèmes, une méthode de recherche permettant de modéliser la structure pour observer le comportement des systèmes.

### **2.2 FABRICATION, REGLEMENTATION ET PROPRIETE INTELLECTUELLE**

#### **2.2.1 Introduction**

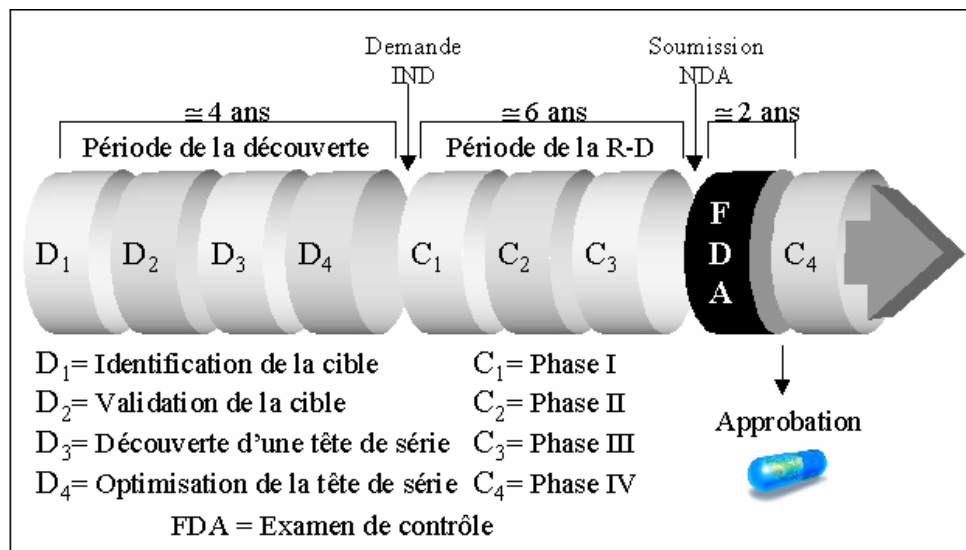
Dans la première partie de cette section, on tente de définir et d'expliquer sommairement chacune des étapes du processus de découverte et de fabrication des nouveaux médicaments. Une compréhension du processus de fabrication permet d'apprécier les modélisations présentées au chapitre 4. La section 2.2.2 traite du processus réglementaire et vise à expliquer les démarches réglementaires et leurs fondements. Dans cette partie est présenté le lien entre le processus réglementaire et la protection intellectuelle.

#### **2.2.2 Le processus de fabrication des nouveaux médicaments**

En recherche pharmaceutique, on utilise les termes « filière de développement », « pipeline de développement » ou « chaîne du médicament » pour désigner le processus de fabrication (R-D) d'un nouveau médicament. La filière de développement d'un nouveau médicament est composée de huit étapes successives couvrant une période moyenne approximative de 12 ans (voir la figure 7). La filière de développement en recherche pharmaceutique peut être subdivisée en deux grandes périodes selon la nature des recherches effectuées ; la période de la découverte (ou R-D pré-clinique) et la période de R-D (phases cliniques).

La R-D pré-clinique comprend quatre étapes qui interviennent sur une période moyenne de quatre ans (FDA, 2004). Lors des recherches pré-cliniques on vise principalement à identifier une cible biologique (la cause d'une maladie) et à y associer un composé (une combinaison chimique appelée « tête de série » (*lead compound*) ou tout simplement, une molécule) ayant une activité biologique permettant de bloquer, de promouvoir ou de modifier l'activité de la cible (*target*). Une cible est habituellement une protéine qui joue un rôle fondamental dans le délai d'action ou de progression d'une maladie alors qu'une tête de série est un composé de synthèse d'une pharmacothèque (une « banque » de molécules) ayant une activité biologique intéressante, et qui, par ajustements successifs, donnera peut-être un nouveau médicament.

**Figure 7 : La filière de développement en recherche pharmaceutique**



Source : Adapté de PhRMA (2004) et FDA (2004)

La deuxième grande période du processus de développement d'un nouveau médicament, l'étude clinique, comporte également quatre étapes ou phases qui se déroulent sur une période moyenne de six ans (FDA, 2004). Lors de la recherche clinique, on tente principalement de déterminer si le traitement expérimental (la tête de série ou le médicament potentiel) découvert est sécuritaire et efficace sous un environnement contrôlé. Aussi, on cherche à savoir quel est le meilleur dosage et les effets secondaires que le médicament pourrait causer chez l'humain. Pour répondre à ces critères, on procède à une étude effectuée en milieu clinique sur des humains. La phase I des essais cliniques se penche surtout sur

l'évaluation de la sécurité générale du médicament. Pour ce faire, les recherches sont effectuées sur un petit groupe de volontaires en bonne santé (généralement moins de 100 personnes) habituellement rémunéré. Une fois le produit reconnu sans danger et la tolérance à la substance déterminé en fonction de la dose, on passe à la phase II des essais cliniques pour déterminer l'efficacité thérapeutique, la dose optimale et la sécurité d'emploi du médicament à court terme. À ce moment, le nombre de sujets (des gens atteints par la maladie) peut compter plusieurs centaines de personnes. Le médicament étant reconnu efficace et sans danger à court terme, il est alors testé à grande échelle en phase III de l'étude pour y préciser son efficacité et l'ensemble de ses effets secondaires à long terme. À cette phase, le médicament est évalué sur un groupe de plusieurs centaines à plusieurs milliers de sujets.

Une fois la phase III d'un essai clinique terminée, les résultats sont analysés et soumis à l'évaluation des instances réglementaires nationales pour approbation à la commercialisation. En cas d'acceptation, le médicament est mis en marché et la phase IV de l'essai clinique peut débuter. La phase IV, vise principalement à obtenir des informations additionnelles sur les risques que comporte le produit, sur ses bénéfices et sur son utilisation optimale.

En général, les chercheurs estiment qu'en moyenne un composé sur mille, étudié en découverte, parvient à la phase de R-D et est testé en essai clinique (DiMasi, 1995 ; Grabowski, 2002b ; PhRMA, 2003 ; FDA, 2004 ; Preziosi, 2004). De plus, moins de 20 % des composés débutant les essais cliniques obtiendraient finalement l'autorisation de commercialisation (DiMasi, 1995 ; Grabowski, 2002b ; PhRMA, 2003). C'est donc dire qu'en moyenne seulement 5 composés, sur 5000 étudiés à la phase pré-clinique, atteindraient les essais cliniques, puis seulement un obtiendrait l'approbation pour être commercialisé.

### **2.2.3 Le processus réglementaire et la protection intellectuelle**

Tel que vu, avant qu'un nouveau médicament passe au stade des essais cliniques sur les humains, il doit être testé en laboratoire afin d'analyser sa composition et d'étudier ses effets in vitro (en éprouvettes) et in vivo (sur les animaux). Ce n'est que lorsque les études pré-cliniques ne semblent démontrer aucun danger important pour l'humain que le fabricant produit un protocole de recherche et demande l'autorisation de la FDA pour entamer la

possibilité d'un essai clinique. Un protocole type présente un aperçu des objectifs, des méthodes et des règles qui dicteront son déroulement. À la FDA, la demande déposée pour entreprendre un essai clinique est appelée IND (*Investigational New Drug Application*). La période nécessaire à la révision d'une IND par la FDA est d'une durée maximale de 30 jours. L'autorisation de poursuivre un essai clinique n'est consentie que lorsque la FDA juge que les preuves scientifiques fournies à propos de l'efficacité, du danger et de la qualité du médicament chez l'être humain sont jugées satisfaisantes. Le dépôt d'une demande IND est en partie rendue public. Il est donc préférable pour un fabricant de tenter d'obtenir un brevet d'invention auprès des bureaux autorisés afin de protéger le médicament avant de déposer une IND à la FDA.

Une fois l'essai clinique terminé, le fabricant dépose une demande d'approbation pour la commercialisation du produit. Cette demande est appelée « NDA » (*New Drug Application*). Celle-ci permet à la FDA de répondre à trois questions centrales (FDA, 2004) :

- 1) Est-ce que le médicament est sécuritaire (on cherche à savoir si les bénéfices du médicament surpassent les risques) et efficace sous sa forme proposée ?
- 2) Est-ce que l'étiquetage sur l'emballage est approprié et que devrait-il contenir ?
- 3) Est-ce les méthodes de fabrication et les contrôles permettant d'assurer la qualité du médicament sont suffisants ?

Les documents requis lors de la soumission d'une NDA doivent permettre à la FDA de suivre l'historique détaillé des événements constatés lors du développement du médicament. Ils doivent notamment inclure les détails sur les points suivants : les résultats pré-cliniques et cliniques, le comportement du médicament dans le corps humain, les ingrédients du médicament, la fabrication et l'emballage. Globalement, avant d'autoriser la vente d'un nouveau produit, on procède à un examen de la substance afin d'en évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité. En moyenne, il faut compter près de deux ans, après avoir terminé la phase III, pour obtenir l'aval de commercialisation d'un nouveau médicament (FDA, 2004).

Le temps nécessaire à l'approbation d'une NDA retarde inévitablement la commercialisation. Aux États-Unis, des mesures particulières permettent de compenser ce temps perdu en

prolongeant la durée maximale du brevet par les délais totaux nécessaires à l'approbation du médicament (Grabowski, 2002a). Tel que soulevé précédemment, le brevet établit les droits de propriété relatifs aux nouveaux médicaments. Une demande de brevet est habituellement déposée dès les premières phases de fabrication d'un médicament et sa délivrance confère à son détenteur des droits exclusifs d'exploitation sur une période de vingt ans (Grabowski, 2002a ; Lehman, 2003). Considérant le temps moyen de production estimé à plus de 10 ans (excluant le temps alloué pour obtenir les approbations nécessaires), les fabricants peuvent espérer jouir d'une protection sur leurs inventions leur permettant de commercialiser un produit pour une période approximative égale ou inférieure à dix ans.

Cette section a présenté un survol du processus de fabrication des nouveaux médicaments, du processus réglementaire et de ses différentes étapes en relation avec la protection intellectuelle. Dans ce contexte, la filière de R-D est un processus complexe et risqué, il faut en moyenne 12 ans pour espérer commercialiser un nouveau médicament.

## **2.3 LA STRUCTURE INDUSTRIELLE**

### **2.3.1 Introduction**

La première partie de cette section présente la consolidation de l'industrie de la recherche pharmaceutique et les impacts des vagues de F-A sur la taille des grandes firmes et leur croissance. La section 2.3.3 soulève les principaux déterminants des F-A. Cette section vise à décrire la structure industrielle et à identifier les principales raisons qui ont poussé les grandes firmes à s'engager dans des vagues de F-A.

### **2.3.2 La consolidation de l'industrie**

Le processus de consolidation du marché pharmaceutique a débuté dans les années 1980 et s'est accéléré récemment puisque, entre les années 1993 et 1997, les 15 plus grandes entreprises pharmaceutiques ont été impliquées dans au moins une F-A (PricewaterhouseCoopers, 1998a). Selon Koenig et Mezick (2004a, 2004b) il est possible d'identifier trois vagues de F-A sur la période des années 1980 à aujourd'hui : une première à la fin des années 1980, une seconde au milieu des années 1990 et une troisième au début de 2000. Ces vagues de F-A ont contribué à changer la structure industrielle de la recherche

pharmaceutique. En 1992, après la première vague, les 15 plus grandes firmes pharmaceutiques (en ventes) détenaient 63,4 % des parts du marché étasunien comparativement à 71,9 % en 2002 (IMS, 2003). Le tableau 5 présente les indicateurs de croissance des dix plus grandes firmes américaines.

**Tableau 5 : Les 10 plus grandes firmes de recherche pharmaceutique aux É.U., 2002**

Rang	Compagnie	Siège social	Ventes (M \$US)	Croissance	Part
1	Pfizer	É.-U. (New York)	\$19,49	+13 %	10,1 %
2	GlaxoSmithKline	G.-B. (Londres)	\$17,31	+11 %	9,0 %
3	Johnson & Johnson	É.-U. (New Jersey)	\$12,72	+19 %	6,6 %
4	Merck	É.-U. (New Jersey)	\$12,68	+5 %	6,6 %
5	AstraZeneca	G.-B. (Londres)	\$10,88	+11 %	5,6 %
6	Bristol-Myers Squibb	É.-U. (New York)	\$8,86	-13 %	4,6 %
7	Novartis	Suisse (Basel)	\$7,99	+19 %	4,1 %
8	Wyeth	É.-U. (New Jersey)	\$7,40	+8 %	3,8 %
9	Pharmacia (maintenant Pfizer)	É.-U. (New Jersey)	\$7,20	+13 %	3,7 %
10	Eli Lilly	E.-U. (Indiana)	\$6,68	-10 %	3,5 %

Source : IMS (2003)

Malgré sa consolidation, on note que l'industrie pharmaceutique étasunienne demeure, encore aujourd'hui, fragmentée. Le tableau 5 le montre, seul le meneur, Pfizer, détenait plus de 10 % du marché en 2002. Selon IMS (2003), les 10 plus grandes firmes avaient enregistré 57,6 % des ventes aux États-Unis en 2002, mais n'avaient obtenu que 31 % des nouvelles approbations<sup>3</sup>. C'est donc dire que malgré une baisse du nombre d'approbations, les grandes firmes ont tout de même obtenu une croissance moyenne qui avoisinait 8 % grâce aux F-A. Ceci met en évidence le phénomène de la crise de productivité introduit précédemment. L'acquisition de la firme Pharmacia par le géant Pfizer en 2003 permet de croire que la concentration du marché étasunien s'est poursuivie au cours des dernières années.

Le marché mondial de la recherche pharmaceutique est encore plus fragmenté que le marché étasunien. En 2002, les dix meneurs (en ventes) détenaient 45,9 % du marché comparativement à 57,6 % pour le marché étasunien (IMS, 2003). De plus, contrairement au marché étasunien, aucune firme n'atteignait plus de 7,1 % des ventes totales mondiales (IMS,

<sup>3</sup> Calculs de l'auteur basés sur les données de la FDA.

2003). En 2002, le classement des dix plus grandes firmes mondiales comptait essentiellement les mêmes entreprises qui dominaient le marché étasunien des médicaments d'ordonnance (voir le tableau 6).

**Tableau 6 : Les 10 plus grandes firmes de recherche pharmaceutique au monde, 2002**

Rang	Compagnie	Siège social	Ventes (M \$US)	Croissance	Part
1	Pfizer	É.-U. (New York)	\$28,3	+12 %	7,1 %
2	GlaxoSmithKline	G.-B. (London)	\$28,2	+8 %	7,0 %
3	Merck	É.-U. (New Jersey)	\$21,6	+1 %	5,4 %
4	AstraZeneca	G.-B. (London)	\$17,8	+9 %	4,4 %
5	Aventis	France (Strasbourg)	\$17,3	+11 %	4,3 %
6	Johnson & Johnson	É.-U. (New Jersey)	\$17,2	+16 %	4,3 %
7	Novartis	Suisse (Basel)	\$15,4	+4 %	3,8 %
8	Bristol-Myers Squibb	É.-U. (New York)	\$14,7	-2 %	3,7 %
9	Pharmacia (maintenant Pfizer)	É.-U. (New Jersey)	\$12,0	+1 %	3,0 %
10	Wyeth	É.-U. (New Jersey)	\$11,7	+7 %	2,9 %

Source : IMS (2003)

Comme pour le marché étasunien, la concentration du marché mondial s'est accentuée depuis les 15 dernières années. Les dix plus grandes firmes mondiales totalisaient 12 % des ventes en 1987, 28 % en 1990, 36 % en 1998, 45 % en 2000 et finalement près de 50 % en 2002 (IMS, 2001 ; Danzon et al., 2003a).

### 2.3.3 Les déterminants des fusions et des acquisitions

Les fusions et les acquisitions (F-A) sont des mécanismes qui permettent l'expansion de la firme. On peut classer les F-A en trois principales catégories (Pavlou, 2003) :

- Les F-A horizontales : elles sont dites de type horizontal lorsqu'une firme acquiert ou se fusionne avec un compétiteur, une compagnie similaire ou un complément.
- Les F-A verticales : elles sont dites de type vertical lorsqu'une firme acquiert, ou se fusionne, avec un fournisseur (une intégration en amont) ou un distributeur (une intégration en aval).
- Les F-A de conglomérats : elles sont dites de type conglomérat lorsqu'une firme acquiert, ou se fusionne, avec une firme qui n'a aucune relation avec ses opérations.

Dans ce document, les transactions horizontales font référence à l'achat ou à la fusion d'un compétiteur évoluant en recherche pharmaceutique, alors que les transactions verticales ont trait à l'achat ou à la fusion de firmes qui souvent œuvrent dans le secteur de la recherche en biotechnologie.

Plusieurs raisons peuvent motiver une firme ou un groupe de firmes d'une industrie particulière à effectuer une F-A. La théorie économique propose des raisons tels la rationalisation, les économies d'envergure (ou économies de gamme), la croissance, les économies d'échelle, l'incertitude, les coûts de transaction et de complexité, des capacités de production excédentaires, l'acquisition de nouvelles technologies, l'acquisition de nouveaux canaux de distribution, etc. (Coase, 1937 ; Gort, 1969 ; Williamson 1975, 1986 ; Myers et Majluf, 1984 ; Scherer et Ross, 1990 ; Allaire et Firsirotu, 1993 ; Stuckey et White, 1993 ; Henderson et Cockburn, 1997 ; Piachaud et Moustakis, 2000 ; Bridgehead Technologies, 2000 ; Hagedoorn et Duysters, 2000 ; Christensen, 2001 ; Jovanovic et Rousseau, 2002). Les principaux incitatifs sont groupés sous quatre rubriques principales :

- 1- Obtenir des synergies et de la valeur ajoutée ;
- 2- Obtenir de la croissance ;
- 3- Diminuer les risques et l'incertitude ;
- 4- Répondre à un choc économique ou réglementaire.

#### Obtenir des synergies et de la valeur ajoutée

Les F-A paraissent comme une occasion d'obtenir des synergies (Koberstein, 2000). Il est reconnu que la majorité des F-A s'effectue habituellement entre deux sociétés obtenant une évaluation inverse de leurs actifs (Jovanovic et Rousseau, 2002). En d'autres termes, selon cette théorie, les firmes obtenant les ratios cours/valeur comptable (M/B) les plus élevés se porteraient habituellement acquéreurs des firmes obtenant les M/B les plus faibles. Selon ce concept, les firmes pharmaceutiques s'engageraient dans des F-A pour obtenir des synergies et créer de la valeur ajoutée. Ce concept est basé sur l'hypothèse qu'une telle situation permet assurément d'obtenir un fort potentiel de synergies et de valeur ajoutée. En F-A, la synergie est rendue possible lorsque le regroupement des activités de deux sociétés devient plus

profitable que la somme des activités des deux sociétés présent individuellement (Bogan et Symmers, 2001) (voir l'équation à la figure 8).

**Figure 8 : La valeur ajoutée via les F-A**

$$\text{Valeur (A+B)} > \text{Valeur (A)} + \text{Valeur (B)}$$

Source : Gaughan (2002)

Malheureusement, il semble que la notion que la synergie améliore la valeur et la productivité de la firme soit difficile à démontrer a posteriori. En effet, la plupart des études sur le sujet concluent que les F-A n'auraient pas permis de créer de la synergie et d'améliorer la productivité des firmes (Comanor, 1965, 1986 ; Graves et Langowitz, 1993 ; Ansell, 2000 ; Bellaire, 2001 ; Kager et Malek, 2001 ; Danzon et al., 2003a). Deux types de synergies ont été identifiés : opérationnelles et financières. Les synergies opérationnelles se présentent sous deux formes : l'amélioration des revenus et la réduction des coûts. Les synergies financières réfèrent à la possibilité de réduire le coût du capital en augmentant la taille de la firme.

Les synergies opérationnelles sont au cœur même des motivations incitant les firmes pharmaceutiques à effectuer des F-A. Durant les années 1990, les coûts fixes et les investissements reliés à l'activité de production de médicaments étant élevés, les firmes pharmaceutiques ont procédé à plusieurs F-A pour conserver un avantage concurrentiel (Christensen, 2001). Il est reconnu que les F-A sont un moyen efficace d'obtenir des synergies opérationnelles via les économies d'envergure (*economies of scope*) et d'échelle (*economies of scale*).

Les économies d'envergure peuvent être obtenues grâce à l'aspect indivisible de certains actifs et de leurs sous-utilisations (Allaire et Firsirotu, 1993). En pratique, les économies d'envergure peuvent représenter les bénéfices découlant d'une stratégie de mercatique jumelée (*cross-marketing*) ou tout simplement par le simple fait de prendre avantage d'un fort potentiel de commercialisation d'un produit de la société cible et de l'intégrer via le système de distribution de la firme. Le désir de maximiser le potentiel des infrastructures de

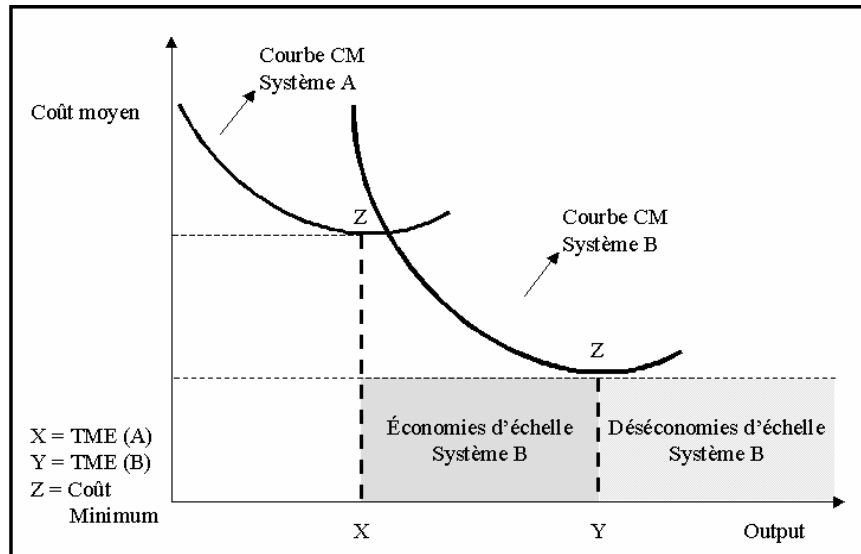
fabrication, de distribution et de commercialisation semble être un élément important dans la mise en place de F-A dans l'industrie pharmaceutique (Kermani et Bonacossa, 2003). L'addition d'un médicament supplémentaire sur les fiches de prises de commandes d'une force de vente établie permettrait de réaliser de telles économies. Les économies d'envergure peuvent également être obtenues via la diversification du portefeuille de recherche. La stratégie de diversification en recherche pharmaceutique consiste à entreprendre simultanément de multiples projets, reliés ou non (selon les classes thérapeutiques<sup>4</sup>), afin de se couvrir face au risque associé à un projet particulier tout en réalisant des économies d'envergure (Henderson et Cockburn, 1997). La diversification du portefeuille de recherche permet à la firme de jouir des nouvelles compétences acquises lors des F-A.

Les économies d'échelle peuvent être obtenues par des diminutions des coûts unitaires résultant de l'augmentation de la taille minimale efficace (aussi appelée la taille optimale) des opérations de la firme (Henderson, 2000 ; Bellaire, 2001). L'intégration d'une société est un acte délibéré de changement de système stratégique qui, dans plusieurs cas, peut représenter une stratégie permettant de réduire la compétition en élevant les barrières à l'entrée de l'industrie (Stuckey et White, 1993). Selon la figure 9, les économies d'échelle sont atteintes jusqu'au point où la courbe du coût moyen (identifié par « Courbe CM » sur la courbe) a atteint le coût minimal ou le seuil maximal d'utilisation du système (identifié par la lettre « Z » sur la courbe). Une fois que la firme produit plus que le nombre maximal d'extrants que son système peut supporter (représenté par les lettres « X » et « Y » sur la figure) alors des déséconomies d'échelle (aussi appelées des rendements d'échelle décroissants) sont enregistrées. On constate alors une diminution de l'efficacité puisque la quantité produite croît moins rapidement que les quantités de facteurs de production mis en œuvre, résultant en une hausse du coût de revient du produit. Dans une situation où le système stratégique de la firme (situation représentée par la courbe du système « A ») dépasse le point du coût minimum (le point « Z »), il est alors préférable pour une firme d'augmenter la capacité de son système et de viser un positionnement lui permettant de produire à meilleur coût (situation représentée par la courbe du système « B »).

---

<sup>4</sup> Une classe thérapeutique est définie par un groupe de médicaments, tels les analgésiques, les antidépresseurs ou les antiparkinsoniens possédant la même visée thérapeutique.

**Figure 9 : Les économies d'échelle et le choix d'un système stratégique**



Source : Adapté d'Allaire et Firsirotu (1993, p. 108).

Bien qu'ils reconnaissent l'existence des économies d'échelle, Scherer et Ross (1990) croient qu'il y a une certaine limite à la possibilité de réduire le coût moyen de production. Selon Scherer et Ross (1990), tous les systèmes de production seraient exposés au phénomène des déséconomies d'échelle. Celles-ci peuvent provenir de sources tels l'insatisfaction des travailleurs suite à la spécialisation et la division des tâches, les coûts de mandat ou de complexité (Jenson et Meckling, 1976) et l'augmentation de la bureaucratie (Scherer et Ross, 1990).

L'augmentation annuelle des revenus via des synergies opérationnelles est importante pour deux raisons principales. Premièrement, une augmentation des revenus permet à la firme d'accroître proportionnellement ses investissements en R-D, et deuxièmement, d'être en mesure de se concentrer à découvrir des médicaments qui exigent un plus haut degré de risque. Une augmentation de la taille permet aussi aux grandes firmes de consolider et de rationaliser leur force de vente (IBM Business Consulting Services, 2002) et d'engager plus de dépenses en mercatique directe auprès des consommateurs. Cette stratégie vise à contrer l'effondrement du nombre d'approbations annuelles en diminuant les risques inhérents aux coûts de commercialisation des nouveaux médicaments en tentant de vendre plus avec la

même équipe et ainsi permettre de tirer le maximum du portefeuille de produits (Berenson, 2004). Aussi, étant donné la forte augmentation des coûts de la R-D, seules les entreprises possédant une forte capacité financière peuvent espérer découvrir et commercialiser de nouveaux médicaments vedettes<sup>5</sup>. Tel que vu dans l'introduction de ce document, les coûts de production estimés n'ont cessé de croître depuis les 30 dernières années. Selon les experts, la croissance des coûts moyens de R-D serait majoritairement imputable à l'augmentation du coût moyen estimé des recherches cliniques. Des années 1960 à 1990, pendant que le coût des recherches pré-cliniques aurait augmenté de 5,8 fois sa valeur, le coût des recherches cliniques aurait augmenté de 8,6 fois la sienne (DiMasi et al., 2003). Pis encore, durant les années 1980, le coût des essais cliniques aurait augmenté cinq fois plus rapidement que le coût des recherches pré-cliniques (DiMasi et al., 2003). Des années 1990 à 2000, le coût des essais cliniques aurait évolué de près de 12 fois sa valeur (DiMasi et al., 2003).

La mise en commun des actifs de plusieurs firmes permet aussi des synergies financières. L'objectif de ces synergies est de mettre en place des stratégies qui viendront consolider la situation financière de la firme. Il est reconnu qu'en combinant plusieurs compagnies sous une même entité, il est possible d'obtenir plusieurs bénéfices de financement, telle une capacité supérieure à mobiliser des fonds par exemple (Hopkins, 1983 ; Scherer et Ross, 1990). Certains chercheurs avancent même que les grandes firmes, ayant d'importantes capacités financières, pourraient financer leurs activités de R-D via les bénéfices non répartis et ainsi jouir d'un coût du capital inférieur aux entreprises se devant d'utiliser des fonds externes (Myers et Majluf, 1984). Les F-A permettent à l'acquéreur de s'engager dans des projets de R-D plus exigeants nécessitant plus de risques (Scherer et Ross, 1990). Un autre aspect important de la synergie financière est l'utilisation de l'effet de levier financier pour accroître les taux de rendement des capitaux propres. Le simple fait d'avoir plus de dettes peut, jusqu'à un certain point, augmenter la valeur marchande d'une firme.

---

<sup>5</sup> Un médicament « vedette » est un produit qui remporte un grand succès commercial et qui contribue de façon considérable à la croissance des ventes d'un laboratoire pharmaceutique (appelé un « *blockbuster* » en anglais).

### Obtenir de la croissance

La baisse du nombre annuel d'approbations et l'expiration des brevets de produits majeurs motivent les firmes à procéder à des F-A pour obtenir rapidement de la croissance (McBeath et Bacha, 2001 ; Bellaire, 2001 ; Demers, 2002 ; Fischette, 2004). La croissance s'obtient de deux manières. Premièrement, il y a l'option de la croissance interne, qui se veut une augmentation incrémentielle des ventes, qui minimise les coûts irrécupérables et permet d'atteindre un coût de production optimal à un faible niveau de ventes. Ce système a l'avantage d'être plus flexible aux changements, comme à l'apparition d'une technologie de rupture (Allaire et Firsirotu, 1993). Par contre, en situation de fort potentiel de marché, cette option présente le désavantage majeur qu'elle permet aux compétiteurs de s'approprier les opportunités qu'offre le marché (Allaire et Firsirotu, 1993). Deuxièmement, il y a l'option de la croissance externe, qui se matérialise via des F-A et qui permet d'atteindre rapidement un coût de production optimal à un haut niveau des ventes (Allaire et Firsirotu, 1993). Cette option est favorable aux firmes œuvrant dans un marché où le potentiel est élevé et où il est estimé qu'il y a d'importants avantages à tirer profit des économies d'échelle et d'envergure (Allaire et Firsirotu, 1993). Par contre, l'option de la croissance externe peut aussi avoir des effets néfastes pour la firme. Par exemple, une forte croissance externe peut engendrer d'importants coûts de complexité (Bellaire, 2001) et rendre l'entreprise ingérable en période d'émergence de technologies de rupture. Les firmes doivent identifier la plus petite taille avec laquelle les coûts minimums sont atteints.

Malheureusement, il semble que le fait d'atteindre une taille optimale (aussi appelée la taille minimale efficace) ne soit pas toujours le but recherché. Selon la théorie de Jensen (1986), les chefs d'entreprise auraient des incitatifs personnels à effectuer des F-A et ainsi à dépasser la taille optimale de la firme. Cette théorie se base essentiellement sur les coûts de mandant (coûts d'agence) qui font état de conflits d'intérêts entre le principal et l'agent dans les transferts de responsabilités et dans les relations contractuelles (Jensen et Meckling, 1976 ; Eisenhardt, 1989). Selon Jensen (1986), l'augmentation de la taille de la firme permettrait d'accroître le pouvoir des cadres supérieurs en augmentant les ressources sous leur contrôle, une stratégie qui permettrait à ces derniers d'améliorer leurs gains et compensations actuelles et futures.

### Diminuer les risques et l'incertitude

Le haut niveau de risque et l'incertitude qui caractérisent un secteur industriel particulier sont des raisons importantes expliquant le déploiement de F-A et l'intégration de la firme (Stuckey et White, 1993). Selon la théorie économique des coûts de transaction, développée par Coase (1937) et Williamson (1975, 1985), plus l'environnement économique est complexe et incertain, plus les entreprises œuvrant dans cet environnement seront tentées d'augmenter la taille de leur organisation afin d'être autosuffisantes (de devenir plus intégré) et ainsi réduire leurs coûts. La théorie des coûts de transaction repose sur le principe qu'une firme doit conserver à l'interne toutes les activités de production pour lesquelles le prix d'achat à l'externe d'un objet tangible d'utilité économique, servant à la production ou destiné à la consommation, excède son coût de fabrication à l'interne. Il est important de souligner que les coûts de transaction ne font pas seulement référence au prix d'achat, mais ils incluent aussi, notamment, les coûts pour trouver et évaluer un fournisseur, pour rédiger et faire respecter les contrats et de litige. En recherche pharmaceutique, le simple fait de rechercher un fournisseur, ou un sous-contractant, peut dévoiler les intérêts de recherche d'une firme et compromettre la réalisation d'un projet novateur.

Selon la nature de la transaction, particulièrement lors d'activités de R-D, l'opportunisme et la rationalité limitée peuvent aussi se transformer en coûts de transactions (Williamson, 1975 ; Stuckey et White, 1993). L'opportunisme implique, que lorsque l'occasion se présente, les partenaires ne respecteront pas les clauses d'un contrat et tenteront de réaliser des gains excessifs si ceux-ci perçoivent que c'est dans leur meilleur intérêt à long terme d'agir ainsi (Williamson 1975). L'opportunisme inclut notamment les retombées de production (les innovations ou améliorations suite à la production d'un bien) gardées secrètes malgré une obligation de les dévoiler selon un contrat de fabrication préétabli. Une telle situation devient alors une perte nette d'opportunité pour l'initiateur du partenariat en raison de sa difficulté à protéger ses droits de propriété intellectuelle sur d'éventuels produits dérivés. Le concept de la rationalité limitée fait référence aux difficultés éprouvées par les entreprises à déterminer et à inclure toutes les informations relatives aux contrats selon toutes les possibles éventualités (Simon, 1975).

### Répondre à un choc technologique, économique ou réglementaire

Il est reconnu que les F-A se produisent en vagues (Golbe et White, 1993). Certains avancent que l'émergence de vagues de F-A serait engendrée par des chocs technologiques, économiques ou réglementaires (Andrade et al., 2001 ; Andrade et Stafford, 2004 ; Harford, 2004). Selon cette théorie, un choc inattendu à la structure industrielle, telle une déréglementation, pourrait provoquer une vague de F-A. Le court cycle de vie des produits pharmaceutiques et les fréquents changements technologiques des moyens de production pourraient également être des déterminants importants expliquant les vagues de F-A. L'anticipation de l'expiration d'un brevet et de ses impacts sur les revenus, les profits et sur une possible capacité de production excédentaire, semble aussi être un choc économique important motivant des vagues de F-A dans l'industrie pharmaceutique (Danzon et al., 2003a).

Selon un article paru dans *The Economist*, un marché boursier à la hausse (*bullish market*) pourrait aussi engendrer d'importantes vagues de F-A étant donné la possibilité des firmes d'améliorer leur capacité à mobiliser des fonds et ainsi à obtenir plus de capital pour générer de la croissance externe (Anonyme, 1994).

## **2.4 LE SENTIER STRATEGIQUE DES GRANDES FIRMES PHARMACEUTIQUES**

### **2.4.1 Introduction**

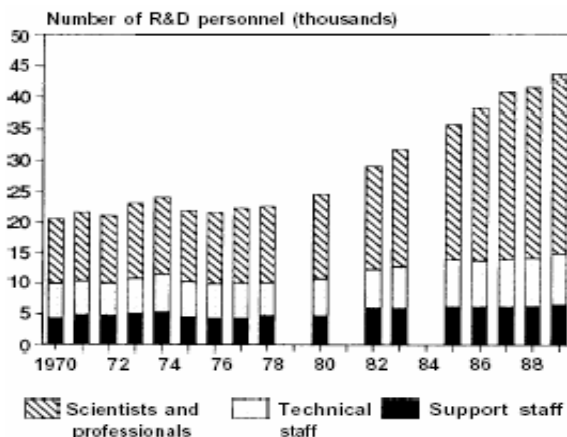
Dans les sections précédentes, le phénomène de la hausse des coûts de R-D des nouveaux médicaments et son impact sur la productivité des grandes firmes pharmaceutiques ont été présentés. L'évolution de la structure industrielle et les principales raisons qui ont poussé les firmes à s'engager dans des vagues de F-A ont été soulignées. Dans cette section, il faut maintenant tenter de déterminer l'impact qu'a eu la consolidation de l'industrie sur l'intégration et la diversification des grandes firmes pharmaceutiques. L'objectif ici est de cerner et de comprendre le sentier stratégique qu'auraient emprunté les grandes firmes de recherche pharmaceutique en réaction à la crise de productivité.

### 2.4.2 La diversification

Il semble que la diversification (par classe ou catégorie thérapeutique) du portefeuille de recherche des grandes firmes pharmaceutiques augmente, d'année en année, de façon croissante (Tufts CSDD, 2000 ; Shaywitz et Ausiello, 2000 ; DiMasi, 2000), possiblement en relation aux nombreuses F-A (Hitt et al., 1991). Comparant le nombre de médicaments commercialisés par classe thérapeutique pour les 16 plus grandes firmes mondiales sur les périodes de 1963 à 1980, et de 1982 à 1999, DiMasi (2000) a déterminé que le niveau de diversification s'est accru substantiellement entre les deux périodes. Selon DiMasi (2000), 12 des 16 firmes avaient des approbations dans plus de classes thérapeutiques sur la période 1982-1999, que sur la période précédente, alors qu'aucune n'avait des approbations dans moins de catégories. Toujours selon l'étude, une firme avait des approbations dans huit catégories, une en avait dans sept catégories, huit firmes avaient des approbations dans six catégories et quatre en avaient dans cinq catégories. La valeur moyenne de l'indice de diversification serait passée de 3,51 (médiane de 3,27) pour la période 1963-1980 à 4,68 (médiane de 4,64) pour la période 1982-1999. Selon ces résultats, les 16 plus grandes firmes pharmaceutiques auraient augmenté leur niveau de diversification de 34 % entre les deux périodes.

L'augmentation de la diversification des portefeuilles de recherche des grandes firmes pharmaceutiques a engendré d'importantes hausses de coûts. Par exemple, le nombre de scientifiques œuvrant dans les grandes firmes était estimé à 12 000 en 1977, puis à 28 000 en 1989 (OTA, 1993). La figure 10 montre l'augmentation du nombre de scientifiques en R-D à l'emploi des grandes firmes pharmaceutiques. Cette figure permet de comparer le nombre de scientifiques sur le total des emplois en R-D pour la période de 1970 à 1989. Au fil des ans, on s'aperçoit que le nombre de postes occupés par le personnel technique et de support reste plutôt stable alors que le nombre de scientifiques augmente rapidement dès le début des années 1980.

**Figure 10 : Personnel de R-D dans les grandes firmes pharmaceutiques, 1970-1989**



Source : OTA (1993)

Une autre étude, sur une période plus récente cette fois, indique que le nombre d'embauches de scientifiques aurait bondi de 7,4 % annuellement à travers l'industrie entre 1980 et 2000 (DiMasi et al., 2003). Selon cette étude, le pourcentage des scientifiques sur le total du personnel en R-D serait passé de 56,3 % à 81,8 % durant la même période. L'augmentation du nombre de scientifiques à l'emploi des grandes firmes pharmaceutiques représenterait une importante source de croissance des coûts (Faust, 1980).

### 2.4.3 L'intégration et l'externalisation

L'intégration est le regroupement sous une seule entreprise des activités de production auparavant réparties entre des entreprises spécialisées, ou indépendantes, exerçant des fonctions différentes. Selon cette définition, plus une entreprise est intégrée moins elle sous-contracte d'activités de production à l'externe, donc plus elle se fie sur ses ressources internes pour développer de nouveaux produits. Selon une étude de DiMasi (2000) portant sur la période des années 1963 à 1999, l'industrie de la recherche pharmaceutique utiliserait maintenant davantage l'externalisation (*outsourcing*), l'acquisition de licences (*in-licensing*) et la coopération interfirmes dans ses activités de production. En fait, les pharmaceutiques « dépendraient » des entreprises de biotechnologies pour alimenter leur filière de R-D alors que celles-ci utiliseraient essentiellement ces collaborations afin de faciliter le financement de recherches ultérieures (Danzon et al., 2002 ; Jarvis, 2003 ; Anonyme, 2003b ; The Boston

Consulting Group, 2004c). Les entreprises de biotechnologie représentent aussi une source externe permettant l'accès aux nouvelles technologies et techniques de découvertes basées sur la microbiologie, la biologie moléculaire et la génomique structurale et fonctionnelle (Demers, 2002 ; Arora et al., 2000). Les firmes pharmaceutiques externaliseraient aussi certains services spécifiques comme les essais cliniques et la fabrication chimique à des organisations contractuelles de fabrication (*Contract Manufacturing Organizations -CMOs-*) et des organisations contractuelles de recherche (*Contract Research Organizations -CROs-*) (Borchardt, 2000 ; Flavin et al., 2001 ; DeStefano, 2003). L'utilisation de l'externalisation permettrait aux firmes pharmaceutiques de réduire certains risques en transférant les problèmes de gestion de la R-D à des sous-contractants tout en permettant à l'entreprise pharmaceutique de se concentrer sur ses compétences motrices, de se spécialiser et ainsi d'améliorer sa productivité (Quinn et Hilmer, 1995 ; Borchardt, 2000 ; Subramaniam, 2003 ; The Boston Consulting Group, 2004b).

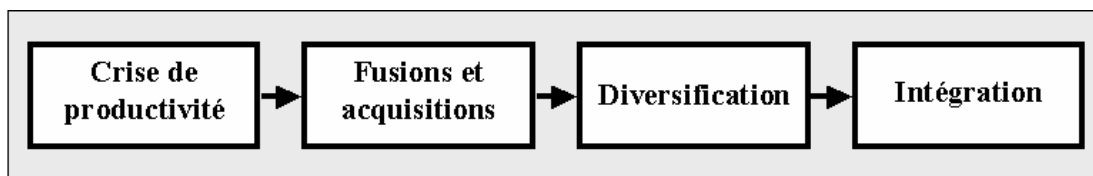
L'augmentation de l'externalisation en R-D pharmaceutique est fulgurante (Carr, 1998). Le nombre d'alliances stratégiques par les pharmaceutiques aurait plus que doublé entre 1987 et 1998, passant de 248 à 635 alliances par année (PricewaterhouseCoopers, 1999). Certains avancent même que les grandes firmes pharmaceutiques auraient signé en moyenne quatre fois plus d'ententes avec des entreprises de biotechnologie sur la période de 1997-1998 comparativement à celle de 1988-1990 (Danzon et al., 2003b). Cependant, selon les rapports financiers annuels des grandes firmes pharmaceutiques, ces entreprises auraient également presque quadruplé la valeur des actifs tangibles sous leur contrôle pour la même période, invalidant ainsi la thèse de l'augmentation réelle de l'externalisation chez les grandes firmes.

Au niveau de l'industrie, le pourcentage de nouveaux médicaments développés entièrement par une seule compagnie (donc sans aucune collaboration inter-firme) aurait diminué passant de 71,6 %, en 1963-1969, à 60,9 % pour les années 1990 (DiMasi, 2000). En 2000, il était estimé que plus de 50 % des nouveaux médicaments mis en marché était le résultat de collaborations avec des entreprises de biotechnologie (Arora et al., 2000). Malgré une augmentation globale de l'externalisation, l'étude de DiMasi permet cependant d'apprendre que huit des 11 meneurs, classés par leur nombre de nouveaux médicaments développés

entièrement à l'interne, étaient en fait ceux qui avaient obtenu le plus grand nombre d'approbations durant la période de 1963 à 1999. Or, les firmes qui détiennent le plus de nouveaux médicaments font encore aujourd'hui partie des 14 grands : Pfizer, Merck, J&J, Lilly, Roche, Bristol-Myers-Squibb, etc. Selon cette étude, les grandes pharmaceutiques n'auraient donc pas suivi la tendance globale de l'externalisation, mais auraient plutôt augmenté leur niveau d'intégration et les ressources matérielles et humaines à leur disposition. Contrairement aux petites firmes biopharmaceutiques, il semble que la stratégie d'intégration complète soit un but recherché par les grandes firmes de l'industrie pharmaceutique depuis les dernières années (Williams, 2001 ; Finkelstein et al., 2002a ; Anonyme, 2003c).

Les données disponibles permettent d'identifier le sentier stratégique emprunté par les grandes firmes pharmaceutiques pour contrer la crise de productivité et tirer avantage de la stratégie de F-A (voir la figure 11).

**Figure 11 : Le sentier stratégique des grandes firmes de recherche pharmaceutique**



L'augmentation de la taille des firmes aurait permis d'augmenter la diversification des portefeuilles de recherche et l'intégration des grandes firmes pharmaceutiques.

## **2.5 LA TECHNOLOGIE ET LA PRODUCTIVITE**

### **2.5.1 Introduction**

Dans cette partie sont expliquées comment certaines évolutions technologiques ont permis d'améliorer les techniques utilisées en recherche pharmaceutique. On démontre également comment l'utilisation de ces nouvelles techniques de recherche a modifié le processus de découverte et de fabrication des médicaments.

### 2.5.2 La technologie

Dans le passé, la phase d'identification d'une cible représentait un important goulot d'étranglement dans le processus de fabrication du médicament. Maintenant, l'étude des gènes (génomique), de leurs fonctions et de leurs interactions (génomique fonctionnelle) a permis d'augmenter considérablement le nombre de cibles à l'étude. L'expression génétique en vue de l'identification de cibles est rendue possible via l'utilisation de technologies multidisciplinaires comme la bioinformatique, par exemple. Avec une telle technologie, les scientifiques peuvent utiliser une puce à ADN (aussi appelé « microréseau ») et comparer l'expression génétique de milliers de protéines (les protéines constituent notamment les gènes) dans des tissus malades ou en santé afin de valider des cibles (The Boston Consulting Group, 2001 ; Ulrich et Friend, 2002). À l'étape de la validation des cibles, avec l'aide de la bioinformatique, les chercheurs tentent maintenant d'établir le mécanisme biologique des gènes dans des modèles biochimiques et cellulaires. Les données disponibles aux chercheurs sont beaucoup plus denses qu'auparavant (The Boston Consulting Group, 2001). Les importantes avancées technologiques ont assurément permis d'améliorer la phase d'identification des cibles, mais les technologies associées à la validation des cibles restent actuellement en développement. Il est donc possible que le goulot d'étranglement se soit déplacé de la phase de l'identification à celle de la validation des cibles (Anonyme, 2004).

D'importants progrès ont aussi été constatés lors de la phase de la découverte des têtes de série. Dans les années 1970 et 1980, la majorité des médicaments étaient découverts via l'approche fondée sur le criblage aléatoire (*random screening approach*) (Drews, 2000 ; Ratti et Trist, 2001). Cette méthode consistait à analyser manuellement les composés (combinaisons chimiques) et à les cribler aléatoirement en éprouvettes (Malerba et Orsenigo, 2001, 2002). Par la suite, les scientifiques devaient tester individuellement chacune des têtes de série candidates sur les cibles pour ensuite les tester sur des animaux afin d'évaluer leur activité thérapeutique (Malerba et Orsenigo, 2001, 2002). La nouvelle méthode d'identification et d'optimisation des têtes de série est maintenant basée sur de puissantes techniques telles la chimie (ou synthèse) combinatoire et la chemoinformatique (Drews, 2000). La chimie combinatoire, appuyée par la synthèse parallèle, vise à synthétiser un grand nombre de molécules de structures apparentées qui seront stockées dans des banques ou des

librairies de molécules (des pharmacothèques) pour ensuite être testées aléatoirement sur des cibles par des robots pour en évaluer les pouvoirs thérapeutiques. Le criblage à haut débit (*High Throughput Screening, HTS*) permet d'effectuer ces tests, tout en enregistrant l'activité biologique des molécules et les réactions des cibles. De son côté, la chemoinformatique est une technique qui concerne la création, le développement, le stockage, la diffusion, l'analyse, la visualisation et l'utilisation de l'informatique chimique dans la découverte de têtes de série. Cette technique permet d'effectuer des criblages virtuels à partir d'informations générées par la biologie structurale (l'analyse tridimensionnelle de la structure des cibles), le criblage à haut débit (*HTS*) et les tests effectués en laboratoire (The Boston Consulting Group, 2001). La récente utilisation de la simulation informatique pour créer, modifier et optimiser les médicaments, n'étant qu'à ces premiers balbutiements, n'aurait eu, jusqu'à présent, que très peu de succès (Ratti et Trist, 2001).

La complexité liée au processus de découverte de nouveaux médicaments et à l'information qu'il s'en dégage joue un rôle important dans la productivité des grandes firmes pharmaceutiques (The Boston Consulting Group, 2004a ; Tufts CSDD, 2004). Dans le passé, les fabricants de médicaments concentraient essentiellement leurs efforts de R-D sur des cibles telles les enzymes pour produire de nouveaux médicaments (PricewaterhouseCoopers, 2002a). Or, il s'avère que les opportunités de développement de nouveaux médicaments via de telles cibles auraient presque toutes été exploitées (Harris, 2002). Face à une telle situation, les chercheurs espèrent maintenant découvrir la source génétique des maladies chroniques pour cibler de nouveaux médicaments. La pharmacogénomique, une science en émergence, devrait bientôt faciliter la compréhension des facteurs génétiques impliqués dans la réponse aux médicaments (Finkelstein et al., 2002b). Le progrès de cette science devrait entraîner une segmentation plus fine des maladies pour une individualisation de plus en plus pointue des médicaments (Finkelstein et al., 2002a). Avec la pharmacogénomique les chercheurs pourraient bientôt créer des médicaments « sur mesure » qui conviendraient mieux aux patients et qui réduiraient les effets secondaires.

La concentration de la R-D sur de nouvelles cibles (des maladies chroniques et dégénératives) a eu comme effet d'augmenter la complexité et les difficultés associées au

processus de découverte depuis les dernières années (DiMasi et al., 2003). Une analyse de la phase III des essais cliniques montre une augmentation des projets comportant une complexité élevée due à la nature des recherches effectuées. En 1995, il était évalué que seulement 28 % des projets comportaient un haut niveau de risques contrairement à 49 % en 2000 (PhRMA, 2003).

La complexité pourrait également provenir des conséquences de l'adoption de nouvelles techniques de recherche (Henderson, 2000). Dans le passé, un chimiste pouvait étudier de 50 à 100 composés par année, maintenant, ce même chimiste peut analyser plusieurs milliers de nouveaux composés sur une période beaucoup plus courte (PricewaterhouseCoopers, 1998b, 1999 ; Ulrich et Friend, 2002). Aussi, les récentes alliances et les multiples projets de coopérations inter-firmes augmentent le nombre de projets menés simultanément et l'information qui en découle. L'importante augmentation du nombre de recherches effectuées fait en sorte que le volume d'information s'est vu augmenté de manière exponentielle en une courte période de temps (PricewaterhouseCoopers, 1998b, 1999 ; Finkelstein et al., 2002b). Également, le volume et la complexité de cette information rendent difficile pour les scientifiques d'en tirer profit. Il est reconnu que ceux-ci devront améliorer la reconnaissance des interactions entre les protéines et les gènes (Shaywitz et Ausiello, 2000 ; Finkelstein et al., 2002a ; Anonyme, 2004).

Nul doute que les nouvelles techniques de R-D ont permis de créer un processus de découverte plus rationnel, moins fondé sur le hasard, mais également beaucoup plus complexe qu'il y a une vingtaine d'années (National Health Policy, 2000). Le passage de la résolution de problèmes non structurée à un processus de découverte analytique et mathématique a augmenté les besoins en personnel multidisciplinaire qualifié (Goldfarb, 2002). La découverte de médicaments est maintenant basée sur l'intégration de plusieurs champs de recherches appliqués telles la génomique, la biologie, la chimie, la physiologie, la pharmacologie et la biotechnologie (Ratti et Trist, 2001).

### 2.5.3 Les technologies de rupture

Malgré de possibles hausses de coûts en relation à la complexité et à l'utilisation de nouvelles technologies, les récentes techniques de fabrication devraient tout de même permettre d'économiser plus de 300 millions de dollars en R-D et de réduire la période de développement d'un nouveau médicament de près de deux ans (The Boston Consulting Group, 2001 ; Tollman et al., 2001). Il paraît logique que l'utilisation des nouvelles techniques de développement engendre des baisses de coûts et ainsi une hausse de la productivité. Cependant, les hausses de coûts enregistrées par les grandes pharmaceutiques au cours des dernières années ne cessent de s'accroître et rien ne laisse entrevoir d'éventuelles économies.

Selon la littérature scientifique, l'industrie de la recherche pourrait être confrontée à des technologies de rupture (discontinuités technologiques ou technologies perturbatrices ou *disruptive technologies* en anglais) qui empêcheraient les grandes firmes pharmaceutiques d'améliorer leur productivité (Mullin, 2004). Une technologie de rupture peut être définie comme étant une nouvelle technologie très avancée qui remplace la précédente (Pisano, 1990 ; Depret et Hamdouch, 2000 ; Lievano, 2003). En recherche pharmaceutique, la chimie combinatoire, la génomique structurale (l'inventaire des gènes et le séquençage), la génomique fonctionnelle (la fonction des gènes et leurs interactions) et les nouvelles techniques y étant reliées sont des technologies de rupture parce qu'elles représentent des innovations qui changent radicalement la façon de découvrir de nouveaux médicaments (Depret et Hamdouch, 2000 ; ATD, 2002).

L'ère postgénomique, représentée par l'interprétation du génome, promet de permettre aux utilisateurs des dernières technologies de diminuer les coûts reliés aux essais cliniques de phases II et III en facilitant l'identification de patients affectés par les maladies étudiées (IBM Life Sciences, 2002). L'amélioration de la qualité des essais cliniques devrait permettre de réduire leur taille et le temps nécessaire pour tester les médicaments (IBM Life Sciences, 2002 ; Goldfarb, 2002). En réduisant substantiellement les coûts des essais cliniques et ainsi la taille minimale efficace, les technologies de rupture pourraient nuire aux grandes firmes n'utilisant pas ces nouvelles technologies (Christensen, 2001). Une technologie émergente

comme la pharmacogénomique exigerait des changements fondamentaux face aux stratégies à être déployées par les grandes firmes. La pharmacogénomique, permettant de fabriquer des médicaments « sur mesure », vise nécessairement une plus fine segmentation des consommateurs, rendant la stratégie actuelle de découverte de médicaments « vedettes » obsolète (Finkelstein et al., 2002a ; IBM Life Sciences, 2002). Une telle situation éliminerait les avantages liés à la taille des grandes firmes. Une grande taille deviendrait alors un désavantage puisque les firmes verraient leurs coûts de complexité littéralement paralyser leur organisation (Christensen, 2001). À cause de leur structure imposante, rigide, et complexe, et à cause des engagements d'investissements (*capital commitments*) en matériel et bâtiments, les grandes firmes pharmaceutiques se trouveraient désavantagées en périodes de discontinuités technologiques (Day et Schoemaker, 2000).

## **2.6 LA TAILLE ET LE PARADOXE STRATEGIQUE**

### **2.6.1 Introduction**

La première partie de cette section constitue un survol des idées émises à propos de la relation entre la taille et la productivité des grandes firmes pharmaceutiques. On constate qu'aucune étude ne permet de conclure qu'une augmentation de la taille pourrait éventuellement améliorer le retour moyen par ressource supplémentaire investie dans la production de médicaments. La deuxième partie de cette section conclut la revue de la littérature, des concepts et idées qui permettent d'identifier et de comprendre le phénomène de la perte de productivité et d'innovation des grandes firmes de recherche pharmaceutique. Dans cette section est présenté le cadre conceptuel, une représentation simplifiée d'une réalité beaucoup plus complexe. C'est à partir des liens entre ces concepts et des relations théoriques qu'a été élaborée la modélisation du phénomène de la crise de la productivité. Ces modélisations sont présentées au chapitre 4.

### **2.6.2 La taille et la productivité**

Plusieurs auteurs constatent une baisse des coûts de production par approbation en relation à une augmentation de la taille (DiMasi et al., 1995 ; Henderson et Cockburn, 1997 ; Koenig et Mezick, 2004a, 2004b). Pour la première vague de F-A, celle débutant à la fin des années 1980, Koenig et Mezick (2004a, 2004b) ont évalué que le coût moyen des nouvelles

approbations des firmes fusionnées avait augmenté de 29 % contrairement à 43 % pour les firmes n'ayant pas participé à la vague de F-A. Un scénario semblable avait été constaté pour la deuxième grande vague, alors que les firmes fusionnées voyaient leur coût moyen augmenter de 1 %, contrairement à une hausse de 48 % pour les firmes non fusionnées. Selon ces résultats, une large taille permettrait d'abaisser les coûts moyens par approbation. Face à ceci, certains auteurs, ont conclu à une amélioration de la productivité en relation à une augmentation de la taille (Henderson et Cockburn, 1997 ; Koenig et Mezick, 2004a, 2004b). Une étude de Cockburn et Henderson (1993) a cependant montré que des déséconomies d'échelle et la perte des économies d'envergure peuvent être engendrées lorsqu'une firme atteint une taille équivalente ou supérieure aux trois plus grandes firmes de l'industrie.

Est-il possible d'affirmer qu'une diminution du coût moyen par approbation engendre nécessairement une hausse de la productivité ? La productivité est le nombre d'intrants utilisés pour fabriquer un extrait. Or, ce n'est pas parce que le coût moyen par approbation est inversement proportionnel à la taille que les grandes firmes utiliseraient nécessairement moins de ressources pour fabriquer les nouveaux médicaments. Il faut considérer les ressources totales utilisées à la production (ce qui inclut aussi le coût des échecs) et non pas seulement les dépenses spécifiques aux approbations pour déterminer le coût d'un nouveau médicament. L'indicateur T/S de James (1994) montre que la problématique ne se situe pas au niveau de l'augmentation des dépenses spécifiques (S), mais plutôt au niveau de la hausse des dépenses totales (T). Le coût spécifique par approbation n'informe pas sur la productivité en relation avec la taille.

Malgré le fait que les auteurs consultés s'entendent pour dire qu'une augmentation des investissements engendre assurément une augmentation de l'innovation, plusieurs sont divisés au sujet de la productivité marginale en relation à la taille. Certains arrivent à la conclusion que la productivité marginale est inversement proportionnelle à la taille et que la proportion des revenus par nouveaux médicaments diminue face à une augmentation substantielle de la taille (Comanor, 1965, 1986 ; Graves et Langowitz, 1993 ; Ansell, 2000 ; Bellaire, 2001 ; Kager et Malek, 2001 ; Danzon et al. 2003a). Également, selon Thompson (2001), les firmes ayant participé aux deux premières vagues de F-A auraient obtenu une

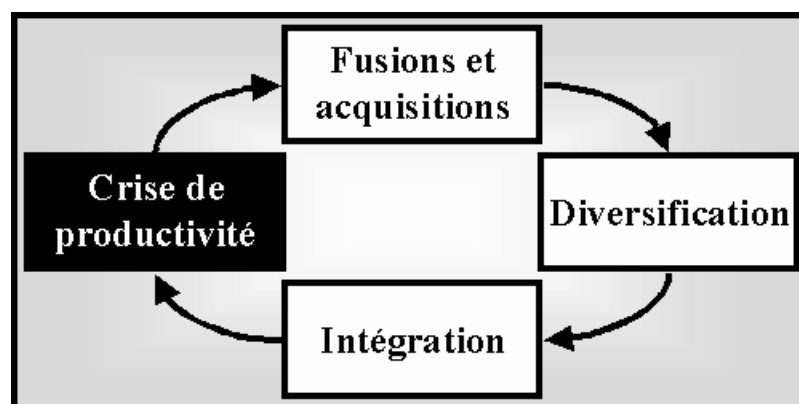
croissance de leurs ventes inférieure aux firmes n'ayant pas fusionné leurs activités. L'ensemble des firmes, sauf une, ayant été impliquées dans des F-A entre 1990 et 1998 auraient perdu des parts de marché (Banerjee et al., 2001).

D'autres affirment que la productivité marginale ne dépend pas de la taille, donc qu'il n'y aurait aucune corrélation entre le retour sur l'investissement et la taille des firmes pharmaceutiques (Jensen, 1987 ; Pisano, 1990 ; Coe, 2002 ; Barret et Capell, 2002). Selon la littérature, une chose semble certaine, une augmentation de la taille ne permettrait pas d'améliorer la productivité.

### 2.6.3 Le paradoxe stratégique

Constatant une hausse du coût de production moyen et une baisse des approbations (en unités et en dollars) les grandes firmes pharmaceutiques ont mis en place certaines stratégies afin d'améliorer la situation. Malheureusement, il semble que les actions posées ne produisent pas les résultats escomptés, pouvant même avoir généré des répercussions inattendues sur l'état du système. Selon la littérature, les stratégies déployées contribueraient en fait à entretenir les difficultés associées à la productivité, et ainsi, à accentuer la « crise ». Ce cercle vicieux a été nommé « le paradoxe stratégique » (voir la figure 12).

**Figure 12 : Le paradoxe stratégique des grandes firmes de recherche pharmaceutique**



La littérature a démontré que les grandes firmes pharmaceutiques ont été impliquées dans trois importantes vagues de F-A qui ont eu pour effet d'augmenter substantiellement la

concentration de l'industrie étasunienne, et mondiale, au cours des dernières années. Les théories en relation à la croissance externe et le domaine pharmaceutique ont permis d'identifier les raisons fondamentales expliquant le comportement des grandes firmes. Les multiples F-A avaient pour but d'obtenir des synergies et une valeur ajoutée, de générer de la croissance, de diminuer les risques et l'incertitude et de répondre à un choc économique. Selon les données disponibles, il semble que la stratégie de croissance externe des grandes firmes ait engendré une augmentation de la diversification des portefeuilles de recherche et de l'intégration de la production. Ces stratégies auraient rendu la gestion des grandes organisations plus complexe et auraient aussi créé certaines inefficiences, notamment en ajoutant des pressions sur les coûts, dus au besoin croissant d'équipes de chercheurs multidisciplinaires. La forte croissance des grandes pharmaceutiques (sur une courte échelle de temps) aurait également augmenté les coûts d'agence et de complexité à court et moyen terme.

Lors de la revue de la littérature, en relation à la technologie et la productivité, il a été expliqué que le processus de R-D s'est littéralement transformé au cours des dernières années. La diminution des opportunités de développement des médicaments selon les méthodes traditionnelles et l'augmentation de la complexité des maladies semblent maintenant exiger la mise en place de nouvelles techniques de R-D basées sur la génomique structurale et fonctionnelle, la biologie moléculaire, la chimie combinatoire et la pharmacogénomique. Dans un tel contexte, ces nouvelles techniques de recherches très avancées, remplaçant les précédentes devenues désuètes, viendraient nuire à la compétitivité des grandes pharmaceutiques. En abaissant les coûts de R-D et la taille minimale efficace (taille optimale), les technologies de rupture élimineraient ainsi le principal avantage des grandes firmes ; leur taille. Celle-ci deviendrait alors un désavantage important puisque les firmes verraient leur capacité d'adaptation aux changements technologiques considérablement réduite. À cause de leur structure imposante rigide et complexe, les grandes firmes pharmaceutiques deviendraient ainsi moins productives et novatrices.

## **2.7 PERFORMANCE DES SYSTEMES**

### **2.7.1 Introduction**

Cette section se veut être une brève introduction à la méthode de la dynamique des systèmes. À la section 2.7.2 il est expliqué pourquoi le phénomène de la crise de la productivité des grandes firmes de recherche pharmaceutique a été étudié selon cette méthode de recherche. La section 2.7.3 vise à présenter les principaux rudiments et les fondements de cette méthode. Cette section se termine par une discussion à propos des principaux domaines d'activités pour lesquels la méthode de la dynamique des systèmes a été utilisée.

### **2.7.2 La dynamique des systèmes**

Tenter d'évaluer des processus, c'est évaluer un ensemble d'activités logiquement interreliées produisant un résultat déterminé. Or, il semble que, plus que jamais, les systèmes de gestion soient de plus en plus complexes et incluent un nombre important de variables qui, en interaction, rendent difficile l'obtention des résultats anticipés (Sterman, 2001). Cette complexité crée des conséquences inattendues sur les performances à long terme des firmes. La dynamique des systèmes est une approche assistée par ordinateur qui permet de modéliser des systèmes afin d'analyser et de résoudre des problématiques non linéaires de gestion (Kirkwood, 1998 ; Sterman, 2001). C'est une méthode d'analyse des systèmes complexes réunissant une analyse causale, suivie d'une transcription dynamique, puis d'une modélisation, enfin d'une simulation sur ordinateur. L'approche de la dynamique des systèmes tire son principal avantage du fait qu'une modélisation par ordinateur peut traiter plus d'informations (de calculs simultanés) que le permet le cerveau humain (Sterman, 2001).

Jay W. Forrester du Massachusetts Institute of Technology (MIT) a introduit la dynamique industrielle, maintenant appelée la dynamique des systèmes, vers la fin des années 1950 (Roberts, 1978 ; Morecroft et Sterman, 1994 ; System Dynamics Society, 2004). À l'époque, l'idée centrale de Forrester était d'appliquer les principes de rétroaction utilisés en génie électrique à la résolution de systèmes complexes en gestion (Roberts, 1978). Comme les systèmes complexes d'ingénierie, la dynamique des systèmes repose essentiellement sur les principes de raisonnement à la base même des systèmes tels les liens de causalité, les rétroactions et les retards (ou délais) (Roberts, 1978). Le concept fondamental inhérent à la

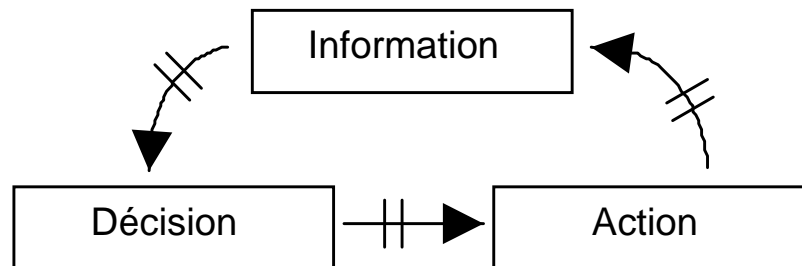
dynamique des systèmes est que le comportement d'une organisation et l'émergence des problèmes seraient causés par sa structure interne (Kirkwood, 1998). La dynamique des systèmes est une approche endogène qui favorise l'idée que l'émergence d'une problématique se forme et se développe de l'intérieur, donc dans une organisation par exemple. L'identification de la structure interne d'une organisation par la modélisation conceptuelle, et mathématique, permet de comprendre les forces à l'origine d'une dynamique particulière et qui continuent de l'alimenter (Roberts, 1978). On cherche donc à comprendre sous quelles conditions un système est responsable de la création d'un phénomène précis. L'approche de la dynamique des systèmes permet de détecter les tendances dynamiques et le comportement d'un système. C'est exactement ce qui est proposé dans cette recherche. En modélisant la filière de R-D et les processus de commercialisation des grandes firmes pharmaceutiques, cela permet d'identifier la structure interne, afin de comprendre le comportement du système qui engendre et alimente le phénomène de la crise de productivité.

L'approche cybernétique de la dynamique des systèmes est différente des formes traditionnelles d'analyses. Celles-ci ont pour objectif de comprendre individuellement chacune des composantes d'un système pour en expliquer le tout. La dynamique des systèmes, une approche holistique, vise plutôt à comprendre comment plusieurs éléments interagissent entre eux pour ainsi engendrer un comportement particulier (*pattern of behaviour*). L'attrait central de l'approche de la dynamique des systèmes est qu'elle tient compte des impacts des rétroactions, ce qui permet de comprendre le comportement et les conséquences d'une décision d'affaire sur un système industriel. La figure 13 permet de montrer une simple boucle de rétroaction qui consiste à convertir de l'information en action. Dans le diagramme, la variable « information » influence la variable « décision », qui elle influence la variable « action » pour ensuite influencer la variable « information », et ainsi de suite. Les flèches indiquent la direction des influences entre les diverses variables. L'information à propos de chacune des variables n'étant pas disponible instantanément, un retard est appliqué sur chaque lien causal (représenté par une marque sur une flèche).

En dynamique des systèmes on débute habituellement par créer un modèle qualitatif (aussi nommé « diagramme d'influence ») afin de représenter graphiquement la vision de la réalité

à propos d'un phénomène particulier. Cette conceptualisation permet d'identifier la structure d'un système, donc de représenter les différents liens entre les variables qui créent le système. Le but d'un tel diagramme est de montrer l'évolution d'un processus et les relations qui existent entre plusieurs ensembles interdépendants.

**Figure 13 : Système élémentaire avec rétroaction**



Source : Adapté de Forrester (1994, p. 53).

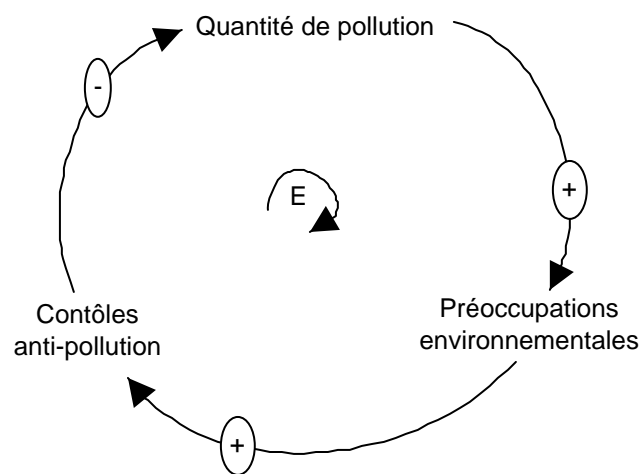
Une fois la modélisation qualitative complétée, elle sert alors de référence pour la conception d'un modèle quantitatif (aussi nommé « diagramme niveaux-taux »). Celui-ci vise à permettre au chercheur de tester certains scénarios et d'utiliser la simulation comme méthode d'analyse. Pour les gestionnaires, les modélisations et les simulations dynamiques résultantes permettent d'évaluer les politiques de gestion actuelles et futures. Le diagramme d'influence (*causal-loop diagram*) vise à représenter graphiquement la structure interne d'un système afin d'expliquer un problème de gestion spécifique.

La modélisation qualitative est créée à partir d'hypothèses dynamiques et sur la compréhension du chercheur à propos du phénomène observé dans la réalité (Sterman, 2001). Comme la figure précédente, étant composée de plus de deux liens de causalité raccordés d'une manière circulaire (aussi nommée « boucle de rétroaction »), la figure 14 est un exemple d'un diagramme d'influence (Roberts, 1978). Les modèles de la dynamique des systèmes sont constitués de plusieurs de ces boucles de rétroactions raccordées entres-elles.

Contrairement à la figure 13, la figure 14 indique une polarité sur chacune des influences, ce qui permet de déterminer leur sens. Une polarité positive indique que les deux variables raccordées augmentent, ou diminuent, dans la même direction, alors qu'une polarité négative

indique que les deux variables varient dans des sens contraires (Kirkwood, 1998). Par exemple, selon la figure 14, une hausse de la pollution engendre une augmentation des préoccupations et génère une relation causale positive. Face à cette situation, les autorités publiques haussent les contrôles antipollution, ce qui permet de réduire la quantité de pollution et vient créer une relation causale négative.

**Figure 14 : Exemple d'un diagramme d'influence**



Source : Adapté de Roberts (1978, p. 13).

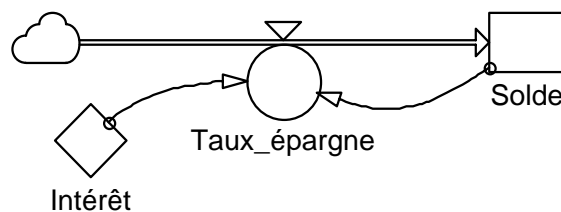
Comme les influences, les boucles de rétroaction peuvent également se voir attribuer des polarités positives et négatives. Une boucle positive (aussi appelée « boucle de renforcement ») maintient ou amplifie la croissance ou le déclin d'un système alors qu'une boucle négative (aussi appelée « boucle d'équilibrage ») apporte un certain équilibre au système (Kirkwood, 1998). La polarité d'une boucle de rétroaction est déterminée par le nombre de liens négatifs qu'elle contient. Une boucle est dite positive (R) si elle inclut un nombre pair de liens négatifs alors qu'elle est dite négative (E) lorsqu'elle contient un nombre impair de liens négatifs.

Le diagramme niveaux-taux (*stock-and-flow diagram*) montre également les relations entre les variables d'un système, mais d'une manière quantitative. Essentiellement, il est important de distinguer deux types de variables : les stocks et les flots de données. Un stock (aussi

appelé « niveau ») est un accumulateur d'informations. Cette information peut représenter des inventaires, du matériel, du personnel, des équipements, des commandes, de l'argent, etc. (Kirkwood, 1998). Les niveaux permettent de connaître l'état d'une variable à des moments précis dans le temps. En tant qu'accumulateur, les niveaux sont les intrants ou les extrants des flots de données (aussi appelés « taux »). C'est donc dire que les taux contrôlent les flux de matériel ou d'information entrant ou sortant des niveaux. Une variable de taux agit comme une valve pour ajuster le flux d'information ou de matériel entrant ou sortant des variables de niveaux. Les flots de données peuvent être des taux d'escompte, des taux d'investissement, des taux de participations, etc.

Dans un diagramme, un niveau est représenté par un rectangle, un taux par un rond coiffé d'un triangle équilatéral. Il existe également une troisième catégorie de variables appelées « variables auxiliaires », représentées par un rond ou un carré incliné. Ces éléments peuvent être des constantes (qui ne subissent aucune influence et qui servent fréquemment à transformer d'autres variables en différentes mesures) ou des variables influencées par d'autres éléments du système. La figure 15 est un exemple d'un diagramme niveaux-taux permettant de représenter le fonctionnement d'un compte d'épargne bancaire.

**Figure 15 : Exemple d'un diagramme niveaux-taux**



Le solde d'un compte bancaire engendre périodiquement la réalisation d'intérêts et fait accroître sa valeur. Si aucun retrait n'est effectué, une telle augmentation du solde bancaire permet la croissance des intérêts réalisés à la période suivante, qui en retour contribue à accroître le montant total du solde, et ainsi de suite. Cette situation dynamique est montrée à la figure 15. La variable de niveau « Solde » a une influence sur la variable de taux « Taux\_épargne ». De son côté, la variable auxiliaire « Intérêt » influence également la variable « Taux\_épargne ». La variable de taux, sous l'influence des deux autres, vient

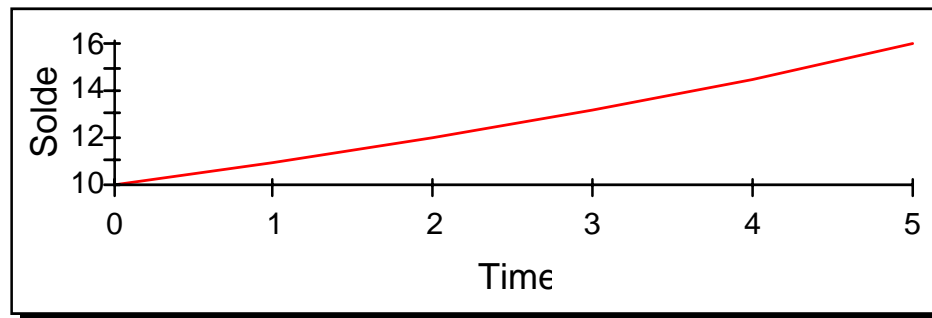
multiplier les influences pour finalement accroître la valeur de la variable de niveau pour chaque période. Dans l'exemple, une valeur de 10 % est accordée à la variable « Intérêt » et de 10\$ à la variable « Solde ». La variable « Taux\_épargne » ne nécessite pas de valeur de départ puisque l'ajout d'une formule lui indique de multiplier les deux autres variables à chacune des périodes. Le tableau 7 permet de constater les résultats, pour les cinq premières périodes, pour chacune des variables qu'engendre le calcul.

**Tableau 7 : Exemple d'un tableau de résultats d'un diagramme niveaux-taux**

Time	Intérêt	Taux_épargne	Solde
0	0,10	1,00	10,00
1	0,10	1,10	11,00
2	0,10	1,21	12,10
3	0,10	1,33	13,31
4	0,10	1,46	14,64
5	0,10	1,61	16,11

Les résultats de diagrammes niveaux-taux peuvent également être transposés dans des graphiques afin de permettre de visualiser et de comprendre la structure du système étudié (voir la figure 16).

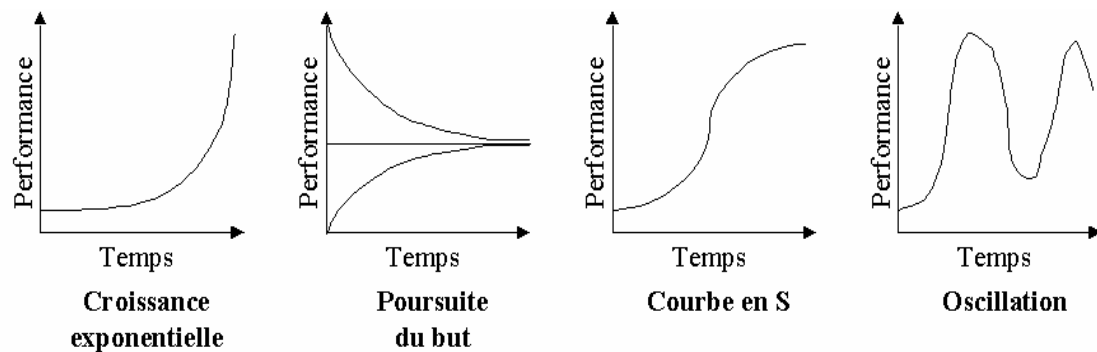
**Figure 16 : Exemple graphique des résultats d'un diagramme niveaux-taux**



Les structures de comportements dynamiques des systèmes, observés via des modèles empiriques, peuvent être regroupées en quatre principales catégories : croissance

exponentielle, poursuite du but, courbe en S et oscillation (voir la figure 17). Les deux premières formes génériques sont habituellement générées par des systèmes très simples ne comportant que très peu de boucles de rétroaction. La croissance exponentielle est un comportement type d'une boucle de rétroaction de renforcement (R) indiquant la valeur à partir de laquelle le système a divergé vers son processus de croissance ou de décroissance. La poursuite du but est générée par une boucle de rétroaction d'équilibrage (E) qui indique la valeur vers laquelle tend le système. Les deux dernières formes génériques de comportement peuvent être le résultat d'une combinaison de boucles de rétroactions de renforcement et d'équilibrage.

**Figure 17 : Formes génériques des structures de comportement des systèmes**



Le premier langage informatique permettant la modélisation SIMPLE (*Simulation of Industrial Management Problems with Lots of Equations*) a été créé en 1958 par Richard Bennett (System Dynamics Society, 2004). Un an plus tard, soit en 1959, Phyllis Fox et Alexander Pugh ont écrit la première version de Dynamo (*DYNAMIC MODELS*), une version améliorée de SIMPLE (Roberts, 1978 ; System Dynamics Society, 2004). Le langage numérique de simulation par ordinateur développé par Fox et Pugh est resté le logiciel étalon pour plus de 30 ans avant de voir apparaître des systèmes de modélisation améliorés tels Stella II et Powersim (Roberts, 1978 ; System Dynamics Society, 2004). Les exemples de modélisations présentés précédemment et les différents modèles élaborés dans le cadre de cette recherche ont été conçus avec le logiciel Powersim.

L'approche de la dynamique des systèmes est aujourd'hui employée par les gestionnaires pour résoudre de nombreux problèmes de gestion dans des domaines telles la planification stratégique, l'administration publique, la gestion des opérations et l'étude de chaînes logistiques, l'éducation et l'apprentissage, le génie logiciel et la modélisation médicale (Sterman, 2000). La dynamique des systèmes est aussi utilisée dans le but d'améliorer et de faciliter la gestion de projets, l'innovation et la diffusion des technologies, la fixation des prix, la réduction des inventaires, les prévisions, etc. (Roberts, 1978). Malgré la croissance soutenue de son utilisation, il semble qu'aucune étude ne traite de problématiques liées à la gestion de filière de R-D de firmes pharmaceutiques.

## **2.8 SYNTHÈSE ET CONCLUSION**

Dans ce chapitre, il a été expliqué comment sont découverts et fabriqués les nouveaux médicaments. Ensuite, le phénomène de la concentration de l'industrie a été expliqué, de même que les différents déterminants qui ont poussé les firmes à accroître leur taille via la croissance externe. La littérature scientifique, a permis d'identifier le sentier stratégique des grandes firmes pharmaceutiques. Par la suite l'évolution des technologies de recherche a été expliquée. Il a été montré comment ces nouvelles techniques de fabrication viennent nuire à la productivité des grandes firmes pharmaceutiques. La relation entre la taille et la productivité a été examinée et le paradoxe stratégique présenté. La dernière section a présenté la dynamique des systèmes, une approche, qui servira dans les chapitres suivants, à évaluer les processus et à proposer des pistes d'explication à la crise de productivité

## CHAPITRE 3 : MÉTHODE DE RECHERCHE

### 3.1 INTRODUCTION

L'objectif premier de ce chapitre est de présenter la méthode employée dans cette recherche. Ce chapitre débute par une brève présentation du contexte de la recherche et des sources d'informations utilisées pour la mener. Ce chapitre se conclut en présentant chacune des étapes qui ont été suivies dans la réalisation du modèle de simulation proposé.

### 3.2 CONTEXTE DE LA RECHERCHE ET SOURCES D'INFORMATION

Cette recherche est causale et explicative. Elle s'intéresse à la productivité des 14 plus grandes firmes de recherche pharmaceutique mondiales (dont sept sont d'origine étasunienne) sur la période de 1994 à 2003 (10 ans) (voir le tableau 8). Deux des plus grandes firmes mondiales, Johnson & Johnson et Bayer, ont intentionnellement été exclues de l'échantillon. Ces deux firmes, œuvrant dans plusieurs secteurs d'activités non reliés, il a été impossible d'isoler et d'analyser les données financières relatives aux opérations spécifiques à la recherche de nouveaux médicaments.

**Tableau 8 : Les 14 grandes firmes de recherche pharmaceutique à l'étude**

États-Unis		Autres pays	
Pfizer	Merck & Co.	GlaxoSmithKline	AstraZeneca
Bristol-Myers-Squibb	Wyeth	Aventis	Novartis
Eli Lilly	Abbott Laboratories	Roche Holding	Takeda Chemical Ind.
Schering-Plough		Sanofi-Synthelabo	

Le contexte de cette recherche a été revu dans les chapitres précédents. Malgré la mise en place de certaines stratégies corporatives des grandes firmes pharmaceutiques, on note que la productivité des grandes firmes pharmaceutiques continue de décroître. Afin de comprendre cette situation, les processus de fabrication et de commercialisation, les stratégies de gestion et les différents indicateurs de performances économiques des grandes firmes de recherche pharmaceutique ont été modélisés. Les données et informations nécessaires à la modélisation,

comme les taux de succès et les délais de développement, ont été collectées dans des publications scientifiques (voir le tableau 9).

**Tableau 9 : Source des données nécessaires à la modélisation**

Données	Sources
Taux de succès	DiMasi (1991, 2003), FDA, (2004)
Temps de recherche et de développement	DiMasi (1991, 2003), PhRMA (2004), FDA (2004)

Par ailleurs, les données économiques et financières ainsi que les approbations pour chacune des 14 firmes visées par l'étude ont été collectées de sources secondaires corporatives et institutionnelles (voir le tableau 10). Ceci, afin de calibrer le modèle de simulation et ensuite de comparer les résultats de la modélisation informatique aux données historiques. Comme l'indique le tableau 10, des indicateurs financiers et économiques ont été compilés via l'analyse des rapports financiers annuels de chacune des 14 firmes à l'étude. Au total, plus de 140 rapports annuels ont été dépouillés.

**Tableau 10 : Sources des données comparatives**

Données	Sources
Revenus par médicament	Rapports financiers annuels 1994-2003
Revenus totaux	Rapports financiers annuels 1994-2003
Dépenses en marketing	Rapports financiers annuels 1994-2003
Dépenses en R-D	Rapports financiers annuels 1994-2003
Coûts totaux	Rapports financiers annuels 1994-2003
Bénéfices nets	Rapports financiers annuels 1994-2003
Valeur des actifs tangibles	Rapports financiers annuels 1994-2003
Valeur des actifs totaux	Rapports financiers annuels 1994-2003
Nombre d'employés	Rapports financiers annuels 1994-2003
Approbations annuelles par classes thérapeutiques	FDA (2004) et Centerwatch (2004)

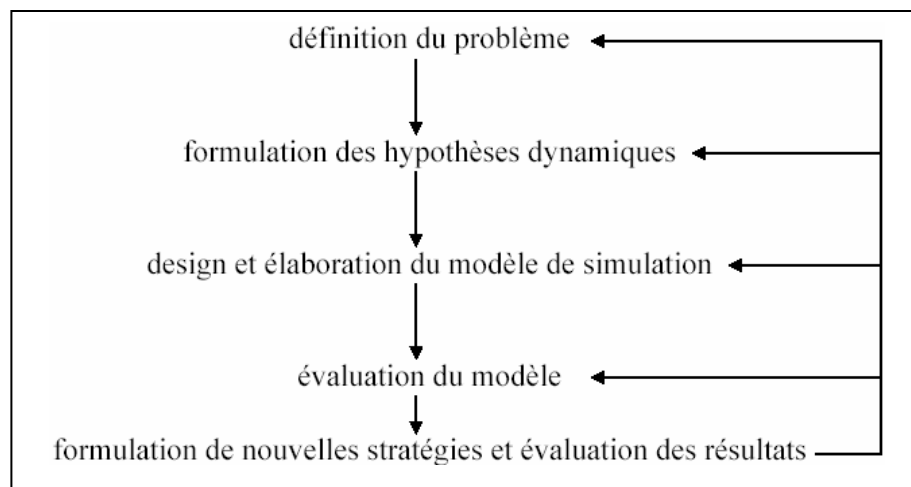
Pour leurs parts, les approbations annuelles des firmes ont été identifiées via le dépouillement des archives de la FDA (2004) pour la période à l'étude. Chacun des médicaments approuvés par la FDA pour la période de 1994 à 2004 a été classifié selon son type chimique et selon l'identité de son demandeur (les liens de propriété des firmes ont été vérifiés et associés aux approbations de la firme mère). Les approbations des 14 firmes à l'étude ont ensuite été identifiées et comptabilisées. Les approbations de la FDA n'étant pas cataloguées selon les

classes thérapeutiques, chacune des approbations des 14 firmes a ensuite été catégorisée selon les 18 classes thérapeutiques définies par Centerwatch (2004). De nombreux écarts entre les données fournies par Centerwatch et la FDA, tels les années d'approbations et les types chimiques des nouveaux médicaments, ont été constatés. Dans ces situations, les informations fournies par la FDA ont été favorisées.

### **3.3 ÉTAPES ET DESIGN DE LA RECHERCHE**

Il n'existe pas de document de référence présentant un ensemble d'instructions « étape par étape » servant de guide à la construction d'un modèle de simulation (Stermann, 2000). Cependant, il est reconnu que les chercheurs suivent un processus qui nécessite les activités ou étapes suivantes : 1) une définition du problème, 2) la formulation des hypothèses dynamiques, ou d'une théorie, à propos des causes du problème, 3) le design et l'élaboration d'un modèle de simulation pour tester les hypothèses dynamiques, 4) l'évaluation du modèle, 5) la formulation de nouvelles stratégies et l'évaluation des résultats (Stermann, 2000) (voir la figure 18).

**Figure 18 : Processus de modélisation selon Stermann**



Source : Adapté de Stermann (2000, p. 87).

La modélisation est un processus basé sur la rétroaction, ces différentes activités ne sont donc pas des étapes successives, ordonnées, statiques ou fixées a priori. La conception d'un modèle demande des itérations constantes, des remises en question, des évaluations et des

raffinements à chacune des étapes du processus (Sterman, 2000). Les itérations peuvent se produire à chacune des étapes et ainsi affecter les étapes précédentes et suivantes (voir la figure 18). Le processus suggéré par Sterman a été utilisé pour servir de guide dans la conception du modèle de simulation. Dans les prochaines sections, chacune des étapes est expliquée en détail. Pour conclure ce chapitre, la présentation d'un modèle détaillé devrait permettre au lecteur d'obtenir une vue d'ensemble des différentes étapes suivies dans l'élaboration du modèle de simulation.

### **3.3.1 Étape 1 : Définition du problème**

La définition du problème de recherche a été effectuée par le biais de l'analyse de la littérature scientifique. Plusieurs auteurs s'intéressent à la problématique de la baisse de la productivité des firmes pharmaceutiques (Wood Mackenzie, 2003 ; Van Arnum, 2003 ; Banerjee et al., 2001 ; Bolten et DeGregorio, 2002 ; Graves et Langowitz, 1996). Cependant, les auteurs consultés n'apportent pas de véritable explication sur le phénomène dans son ensemble. Plusieurs causes sont mises en lumière, mais aucun chercheur ne semble traiter de la problématique concernant la productivité d'une manière systémique et endogène. Généralement, selon la littérature, la crise de productivité en recherche pharmaceutique est traitée comme un problème exogène ; qui serait créé par des pressions exogènes aux entreprises de l'industrie. Que ce soit les difficultés à recruter du personnel de recherche et des candidats pour les essais cliniques, le coût élevé des nouvelles technologies, les pressions sociopolitiques, l'importation parallèle de médicaments du Canada et la lenteur des instances réglementaires, les raisons soulevées pour expliquer cette crise sont nombreuses (DiMasi, 2001a ; Grabowski et al., 2002 ; IBM Global Industries, 2002 ; Tufts CSDD, 2004). Il ne faut pas minimiser ces facteurs exogènes, mais la raison principale expliquant la crise de productivité pourrait possiblement résider dans le comportement des grandes firmes. Le but de cette recherche est donc de comprendre de quelle manière les grandes firmes contribuent à la problématique. Une analyse approfondie de la littérature a permis d'identifier plusieurs difficultés endogènes vécues par les grandes firmes. La définition du problème fut présentée aux chapitres 1 et 2.

### **3.3.2 Étape 2 : Formulation des hypothèses dynamiques**

La formulation des hypothèses dynamiques consiste à élaborer une théorie systémique permettant de comprendre le comportement problématique qui alimente le phénomène à l'étude (Serman, 2000). Cette théorie prend la forme d'un modèle conceptuel. Pour cette recherche, il a été choisi de concevoir un diagramme d'influence. L'objectif à cette étape est d'apporter une explication aux rétroactions de la structure en représentant conceptuellement le problème. Le terme « hypothèse » sert ici à signifier que cette représentation n'est que provisoire, donc sujette à révision selon l'impact des autres étapes du processus de modélisation. On le rappelle, le processus de modélisation est dynamique et itératif (il n'est pas statique). Dans ce contexte, le diagramme d'influence a été ajusté tout au long du processus.

L'étape de l'identification du problème a permis d'identifier les difficultés éprouvées par les grandes firmes, la formulation des hypothèses dynamiques sert maintenant à rassembler ces variables et à concevoir un système conceptuel qui fournira une explication endogène de la crise de productivité. Le diagramme d'influence ne vise pas à déterminer l'impact de chacune des variables sur le système, mais plutôt à démontrer les liens causaux entre les éléments et à identifier les boucles de rétroactions. Les diagrammes d'influences ont été produits avec le logiciel Powersim<sup>6</sup>. Le diagramme d'influence initial est joint à l'appendice C, alors que le diagramme d'influence final est présenté à la section 4.3.

### **3.3.3 Étape 3 : Design et élaboration du modèle de simulation**

Le diagramme d'influence initial a servi de base à la conception du modèle de simulation (présenté à l'appendice C). La modélisation quantitative reprend sensiblement les mêmes éléments que le modèle qualitatif, mais des formules mathématiques (parfois contenant des arguments aléatoires ou logiques) et des valeurs numériques ont servi à calibrer le modèle en vue de permettre des simulations. Le modèle de simulation a également été produit avec l'aide du logiciel Powersim. Un dictionnaire des variables (voir l'appendice A) ainsi que les

---

<sup>6</sup> Il est possible d'obtenir des informations supplémentaires au sujet du logiciel à l'adresse Internet suivante : [www.powersim.com](http://www.powersim.com).

équations et les valeurs initiales du modèle de simulation sont joints à ce document (voir l'appendice B).

#### **3.3.4 Étape 4 : Évaluation du modèle**

L'évaluation du modèle a débuté dès les premières phases de la conception et s'est poursuivie tout au long du processus de modélisation. Chaque fois qu'une variable a été ajoutée au modèle, son impact sur le système a été évalué. Ceci a été effectué afin de s'assurer que les ajouts permettaient de reproduire un comportement reflété dans les données historiques. Les modifications, comme suite aux multiples évaluations du modèle, ont été nombreuses, mais celles-ci ont diminué de façon inversement proportionnelle à l'approfondissement des connaissances concernant l'industrie pharmaceutique et la modélisation. Une fois le modèle complété, il a été testé avec des paramètres constants afin de bien le calibrer. Il a aussi été testé sous des conditions extrêmes, en éliminant le nombre d'intrants périodiques par exemple, pour assurer la validité de sa structure. Les données historiques ont fait l'objet d'analyses (section 4.2) qui ont permis le calibrage du modèle. La section 5.4 présente les éléments ayant servi au calibrage du modèle de simulation.

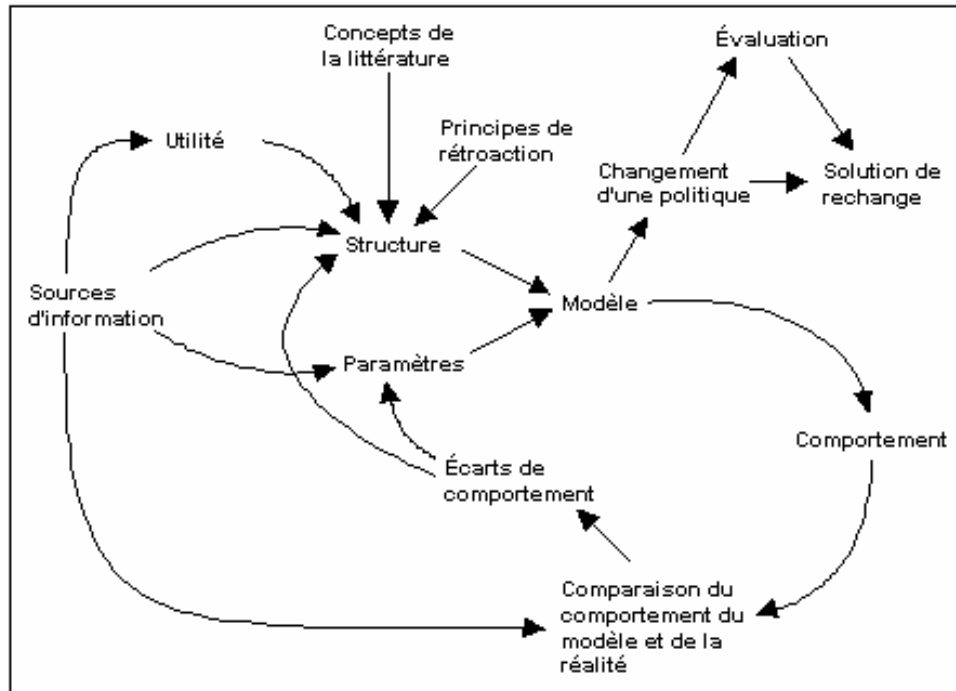
#### **3.3.5 Étape 5 : Formulation de nouvelles stratégies et évaluation des résultats**

À cette étape, le comportement général du système a d'abord été décrit. Ensuite, plusieurs scénarios ont été simulés afin d'évaluer l'impact des diverses variables sur l'état du système. L'analyse de scénarios a été effectuée en comparant les divers indicateurs opérationnels, stratégiques, économiques et financiers obtenus par les simulations. Face à ces résultats, des pistes de solutions ont été proposées.

#### **3.3.6 Résumé du processus de modélisation**

Le modèle de Forrester (voir la figure 19) permet de résumer et de présenter graphiquement les grandes étapes du processus de modélisation proposé par Sterman. Selon le modèle de Forrester l'accessibilité de l'information est un déterminant majeur au processus de modélisation (Forrester, 1994).

**Figure 19 : Processus de modélisation en lien avec les sources d'information**



Source : Adapté de Forrester (1994, p. 77).

Les sources d'information peuvent provenir de bases de données et des connaissances personnelles du chercheur et de son environnement, mais également des acteurs concernés par la problématique (Forrester, 1994). Tout comme les sources d'information, les concepts de la littérature et les principes de rétroactions servent à définir la structure du modèle (Étapes 1 et 2 selon Sterman). Les paramètres sont influencés par les sources d'information, mais également par les écarts de comportement du modèle face à la réalité. Ensemble, la structure et les paramètres viennent constituer le modèle de simulation (Étape 3 selon Sterman). Des changements de politiques ou de stratégies sont ensuite étudiés et évalués afin d'identifier une solution de rechange (Étape 5 selon Sterman). Le comportement du modèle est alors évalué en le comparant aux données historiques (Étape 4 selon Sterman). Des changements à la structure et aux paramètres sont effectués tant que le chercheur n'obtient pas l'écart souhaité entre le comportement du modèle et la situation observée dans la réalité (Étape 4 selon Sterman). La figure 19 permet de mettre en évidence l'aspect dynamique de ce processus.

### **3.4 SYNTHÈSE ET CONCLUSION**

Dans ce chapitre, le contexte de la recherche a été souligné et les multiples sources de données nécessaires à l'étude de la problématique ont été énumérées. Par la suite, les étapes qui ont été nécessaires à la réalisation du modèle de simulation ont été exposées. Il a été démontré que les étapes de modélisations suggérées par Sterman s'intègrent dans une démarche ou un processus dynamique, itératif, non-statique ou fixé a priori. Ce chapitre s'est conclu par la présentation d'un modèle adapté de Forrester permettant d'obtenir une vision systémique du processus de modélisation suivi dans le cadre de cette recherche.

## CHAPITRE 4 : ANALYSE DES DONNÉES HISTORIQUES ET MODÉLISATIONS

### 4.1 INTRODUCTION

Ce chapitre débute par une brève présentation et une analyse des données qui ont été collectées dans l'exécution de cette recherche. Cette analyse permet de dégager les données importantes qui ont servi, par la suite, à calibrer le modèle de simulation. Cette section se termine par une présentation détaillée des modélisations.

### 4.2 PRESENTATION ET ANALYSE DES DONNEES

#### 4.2.1 L'augmentation des investissements en R-D

L'analyse des données permet de constater une augmentation moyenne annuelle par firme de 13,74 % des investissements en R-D. Ce résultat est comparable au taux de 13,68 % qui a préalablement été identifié lors de la revue de la littérature. Avec plus de 7 milliards de dollars US d'investissements en R-D en 2003, Pfizer mène le peloton des grandes firmes (voir le tableau 11).

**Tableau 11 : Investissements R-D des 14 firmes, 1994-2003 (en milliers de \$US)**

R-D (\$)	An/Cie	Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	Aventis	BMS
	2003	7 131 000	4 941 186	3 799 932	3 756 000	3 178 100	3 634 240	2 279 000
	2002	5 176 000	4 651 310	3 062 060	3 121 043	2 677 200	3 569 796	2 218 000
	2001	4 847 000	3 943 950	2 296 870	2 471 510	2 456 400	3 063 280	2 259 000
	2000	4 847 000	3 763 740	2 449 000	2 887 340	2 343 800	3 270 260	1 939 000
	1999	2 776 000	3 680 460	2 344 840	2 632 520	2 068 300	1 475 000	1 843 000
	1998	2 279 000	3 399 720	2 419 680	2 644 750	1 821 100	2 227 411	1 577 000
	1997	1 928 000	3 321 630	2 003 070	2 548 170	1 683 700	2 172 662	1 385 000
	1996	1 684 000	3 253 250	1 810 040	2 705 440	1 487 300	2 460 563	1 276 000
	1995	1 442 400	3 399 150	1 969 400	1 326 120	1 331 400		1 199 000
1994	1 139 400	2 078 646	1 772 320	1 240 000	1 230 600		1 108 000	
R-D (\$)	An/Cie	Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Takeda	Sanofi-S.	Sch. P.
	2003	1 733 472	3 451 000	2 093 533	2 350 200		1 635 656	1 469 000
	2002	1 561 792	3 069 000	2 080 191	2 233 300	1 020 000	1 271 348	1 425 000
	2001	1 577 552	2 834 881	1 869 679	2 425 600	803 000	907 280	1 312 000
	2000	1 351 024	3 114 069	1 687 889	2 018 500	814 000	888 300	1 333 000
	1999	1 193 963	3 172 900	1 739 960	1 783 600		455 000	1 191 000
	1998	1 221 593	1 554 437	1 654 745	1 738 900			1 007 000
	1997	1 302 403	1 492 094	1 558 035	1 382 000			847 000
	1996	1 204 841	1 559 094	1 429 056	1 189 500			723 000
	1995	1 072 745	1 305 955	1 354 963	1 042 300			657 000
1994	963 516	1 202 210	817 090	838 700			620 000	

L'analyse des données indique que Pfizer est également la firme qui, année après année, augmente le plus son niveau d'investissement. On note que les grandes firmes augmentent

leurs investissements annuels entre 8-12 %, seule la firme Pfizer augmente ses investissements à un taux moyen de 22,60 % annuellement pour la période à l'étude.

L'analyse des données montre une augmentation du taux moyen de réinvestissements en R-D par firme. Ce taux a été estimé à 12 % en 1994 et en 1995, à 13 % de 1996 à 2001, à 14 % en 2002, puis à 15 % en 2003. Il est à noter que les taux trouvés sont légèrement inférieurs à ceux identifiés dans la littérature (de moins d'un demi de 1 % pour 2003). Ceci s'explique par les revenus totaux des firmes qui entrent dans ce calcul et non pas seulement les revenus générés par la vente de médicaments. Selon l'analyse, il semble que les firmes aient comme politique de maintenir ou d'incrémenter légèrement leur niveau moyen respectif de réinvestissement annuel (voir le tableau 12).

**Tableau 12 : Pourcentage de réinvestissement en R-D des 14 firmes, 1994-2003**

An/Cie	Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	Aventis	BMS
	2003	16%	13%	15%	15%	14%	16%
2002	16%	14%	14%	13%	5%	17%	12%
2001	15%	13%	13%	13%	5%	15%	12%
2000	16%	14%	14%	13%	6%	16%	11%
1999	17%	14%	14%	13%	6%	12%	9%
1998	17%	13%	14%	12%	7%	15%	9%
1997	15%	13%	15%	12%	7%	15%	6%
1996	15%	12%	15%	10%	8%	15%	8%
1995	14%	13%	16%	10%	8%		9%
1994	14%	11%	16%	10%	8%		9%

An/Cie	Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Takeda	Sanofi-S.	Sch. P.
	2003	9%	18%	13%	19%		16%
2002	9%	17%	14%	20%	12%	16%	14%
2001	10%	17%	13%	21%	11%	16%	13%
2000	10%	17%	13%	19%	11%	16%	14%
1999	9%	17%	13%	18%		17%	13%
1998	10%	17%	12%	19%			12%
1997	11%	17%	11%	16%			12%
1996	11%	17%	10%	16%			13%
1995	11%	17%	10%	15%			13%
1994	11%	17%	9%	15%			13%

#### 4.2.2 L'augmentation des revenus

Le phénomène jumelant une forte augmentation de la croissance annuelle des investissements en R-D à une faible croissance annuelle des taux de réinvestissements s'explique par une augmentation soutenue des revenus annuels des grandes firmes. Selon les estimations, le revenu total des 14 firmes aurait cru de 11,23 % annuellement pour la période à l'étude. Ce taux se compare au taux de 11 % identifié à la section 1.3.2 (PhRMA, 2004). Le tableau

suivant permet de classer (par position) les 14 firmes étudiées selon leurs ventes en 2003 (voir le tableau 13). En 2003, la plus grande firme de l'industrie, Pfizer, a enregistré des ventes de plus de 45 milliards de dollars US comparativement à 8 milliards de dollars US pour Schering-Plough, la plus petite firme de l'échantillon. Généralement, le taux de croissance du revenu annuel varie entre 4-11 % selon les firmes. Cependant, les taux de croissance de Sanofi-Synthelabo (39,28 %) et de Pfizer (20,75 %) sont nettement supérieurs à la moyenne des grandes firmes. L'augmentation annuelle des revenus des pharmaceutiques peut s'expliquer de deux façons : par une augmentation du revenu moyen par médicament et/ou par une augmentation de la croissance externe (augmentation de la valeur des F-A).

**Tableau 13 : Revenus annuels des 14 firmes, 1994-2003 (en milliers de \$US)**

Position	1	2	3	4	5	6	7
	An/Cie	Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	Aventis
2003	45 188 000	37 959 146	24 891 706	24 864 000	22 485 900	22 142 263	20 894 000
2002	32 373 000	34 021 927	21 381 193	23 313 952	51 790 300	21 525 244	18 119 000
2001	32 259 000	29 709 050	17 206 170	18 902 420	47 715 700	20 188 080	19 423 000
2000	29 574 000	26 937 710	17 776 640	22 199 100	40 363 200	20 965 760	18 216 000
1999	16 204 000	27 041 560	17 091 540	20 128 300	32 714 000	12 598 000	20 222 000
1998	13 544 000	26 346 600	17 510 020	22 508 420	26 898 200	14 755 490	18 284 000
1997	12 504 000	26 344 250	12 949 230	21 514 200	23 636 900	14 392 800	16 701 000
1996	11 306 000	27 489 540	11 814 840	26 812 420	19 828 700	16 300 000	15 065 000
1995	10 021 400	27 126 550	12 660 920	13 109 840	16 681 100		13 767 000
1994	8 281 300	18 837 760	11 208 480	12 060 000	14 969 800		11 984 000
<b>Total</b>	<b>211 254 700</b>	<b>281 814 093</b>	<b>164 490 739</b>	<b>205 412 652</b>	<b>297 083 800</b>	<b>142 867 637</b>	<b>172 675 000</b>

Position	8	9	10	11	12	13	14
	An/Cie	Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Takeda	Sanofi-S.
2003	19 680 561	18 849 000	15 850 632	12 582 500	10 212 451	10 002 859	8 334 000
2002	17 684 663	17 841 000	14 854 035	11 077 500	8 787 080	7 774 222	10 180 000
2001	16 285 246	16 480 000	14 128 514	11 542 500	7 357 950	5 709 440	9 802 000
2000	13 745 916	18 103 000	13 262 754	10 862 200	7 611 492	5 605 220	9 815 000
1999	13 177 625	18 445 000	13 550 176	10 002 900	8 954 380	2 658 000	9 176 000
1998	12 477 845	9 036 400	13 462 687	9 236 800	7 010 537		8 077 000
1997	11 883 462	8 673 980	14 196 026	8 517 600	6 481 983		6 778 000
1996	11 013 460	9 063 470	14 088 326	7 346 600	6 710 000		5 656 000
1995	10 012 194	7 591 900	13 376 089	6 763 800			5 104 000
1994	9 156 009	6 988 800	8 966 214	5 711 600			4 657 100
<b>Total</b>	<b>135 116 981</b>	<b>131 072 550</b>	<b>135 735 453</b>	<b>93 644 000</b>	<b>63 125 873</b>	<b>31 749 741</b>	<b>77 579 100</b>

Le prochain tableau présente une analyse des revenus selon les ventes par médicament. Une analyse de la croissance externe sera présentée lorsque la structure de l'industrie sera évaluée. Les revenus par produit de seulement sept des firmes de l'échantillon ont été étudiés (Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Aventis et Novartis), l'information n'étant pas disponible pour les autres firmes. Pour chacune des sept firmes, dont les données étaient disponibles, un tableau d'analyse semblable au tableau 14 a été créé.

Ces tableaux ont permis de visualiser et d'analyser les portefeuilles de produits de chacune des sept grandes firmes. Selon le tableau 14 par exemple, il est possible de constater que le portefeuille de produits de la compagnie Pfizer est composé de plusieurs produits découlant de F-A, notamment avec Pharmacia et Warner-Lambert. Les tableaux des ventes par médicament ont permis de comprendre que le revenu moyen par médicament d'ordonnance augmente proportionnellement à la taille des entreprises. Ainsi, en 2003, la plus grande firme, Pfizer, a obtenu le revenu moyen par médicament le plus élevé de l'échantillon.

**Tableau 14 : Tableau d'analyse des revenus de la firme Pfizer (en millions de \$US)**

Cie	Produit	App.	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994
Pfizer	Somavert	2003										
	Vfend	2002	200	42								
	Relpax	2002	85	16								
	Ziprasidone	2001										
	Geodon	2001	353	222	150							
	Tikosyn	1999										
	Neurontin	1998	2 702	2 269	1 751	1 334	913					
	Viagra	1998	1 879	1 735	1 518	1 343	1 033	788				
	Trovan	1997										
	Zyrtec	1995	1 338	1 115	990	699	522	416	265	146	10	11
	Glucotrol XL	1994	331	297	283	280	257					
	Norvasc	1992	4 336	3 846	3 581	3 361	2 991	2 575	2 217	1 795	1 265	768
	Zithromax	1991	2 010	1 516	1 506	1 382	1 333	1 041	821	619	406	206
	Accupril	1991	706	668	605	552	514					
	Zolof	1991	3 118	2 742	2 365	2 140	1 997	1 836	1 507	1 337	1 037	718
	Cardura	1990	594	531	551	795	784	688	626	533	413	313
	Diffucan	1990	1 176	1 112	1 066	1 014	989	916	881	910	878	721
	Procardia XL	1989				311	510	705	822	1 005	1 133	1 177
	Unasyn	1986								326	333	290
	<i>Sous-Total</i>			18 828	16 111	14 366	13 211	11 843	8 965	7 139	6 671	5 475
Pharmacia	WL- Viracept	1997	259	336	364	436	530					
	Lipitor	1996	9 231	7 972	6 448	5 030	3 795					
	Xanax XR	2003	238									
	Bextra	2001	687									
	Zyvox	2000	181									
	Ellence	1999	216									
	Detrol	1998	544									
	Celebrex	1998	1 883	200	76							
	Camptosar	1996	299									
	Xalatan	1996	623									
	Genotropin	1995	481									
	Medrol	1977	241									
<i>Sous-Total</i>			14 883	8 508	6 888	5 466	4 325	0	0	0	0	0
<b>Licensing</b>			759	1 596	1 379	665	867	316				
<b>TOTAL</b>			34 470	26 215	22 633	19 342	17 035	9 281	7 139	6 671	5 475	4 204
<b>Revenu moyen</b>			1 348	1 539	1 518	1 437	1 244	1 121	1 020	834	684	526
<b>Nombre de produits</b>			25	16	14	13	13	8	7	8	8	8

L'analyse des revenus par médicament montre que plus les firmes sont grandes, plus elles travaillent sur des projets qui comportent un haut niveau de risque. Ceci vient confirmer l'hypothèse selon laquelle les grandes firmes pharmaceutiques poursuivent une stratégie axée

sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments « vedettes » (*blockbusters*). Le chef de file de l'industrie, Pfizer, a obtenu une croissance annuelle de 11 % sur ses revenus par NME comparativement à 8,27 % pour l'ensemble l'échantillon des firmes à l'étude. Le revenu moyen par NME (*New Molecular Entity*) des 14 grandes pharmaceutiques a été déterminé via l'analyse des revenus moyens annuels totaux et des revenus moyens annuels par NME pour chacune des 7 firmes pour lesquelles les données étaient disponibles. Pour ce faire, un indice annuel de revenu total a été créé et cet indice a été comparé aux revenus annuels moyens par médicament. Via une analyse de régression, une équation de type polynomiale a été estimée, permettant d'obtenir le revenu moyen annuel par NME pour l'ensemble des 14 firmes. La détermination du revenu moyen par NME a ensuite permis d'identifier le nombre de NME formant le portefeuille moyen de produits pour l'ensemble des 14 grandes firmes. Ces données sont présentées au tableau 15.

**Tableau 15 : Revenus (en milliers de \$US) et nombre de NME par firme, 1994-2003**

Année	Revenu moyen NME/Firme	Année	Revenu moyen NME/Firme
2003	1 012 397 \$	1993	457 493 \$
2002	935 092 \$	1992	422 560 \$
2001	863 689 \$	1991	390 294 \$
2000	797 739 \$	1990	360 491 \$
1999	736 825 \$	1989	332 965 \$
1998	680 562 \$	1988	307 540 \$
1997	628 595 \$	1987	284 057 \$
1996	580 597 \$	1986	262 367 \$
1995	536 263 \$	1985	242 333 \$
1994	495 315 \$	1984	223 829 \$

L'analyse de ces données permet d'estimer le revenu annuel moyen par NME pour les 14 grandes firmes à près de 500 millions de dollars US pour l'année 1994, puis à plus de 1 milliard de dollars pour l'année 2003. Selon ces résultats, le revenu annuel moyen par NME aurait plus que doublé depuis les 10 dernières années. Aussi, le nombre de NME détenu dans le portefeuille moyen aurait atteint un plateau depuis les 8 dernières années. La multiplication du nombre moyen de NME, et du revenu moyen par firme, permet d'estimer le montant de revenu moyen qui peut être attribué aux nouveaux médicaments (NME). En comparant ces indicateurs aux données collectés, il a été possible de déterminer que les revenus générés par les NME comptent en moyenne pour 70 % des revenus totaux des firmes. Ainsi donc, les

autres revenus, ceux ne provenant pas des NME, représenteraient en moyenne 42,86 % des revenus générés par les NME ( $100 \% - 70 \% / 70 \% = 42,86 \%$ ).

#### 4.2.3 La chute du nombre d'approbations et le risque

Dans le cadre de cette recherche, les nouvelles approbations de médicaments d'ordonnance enregistrées à la FDA de 1994 à 2003 ont été répertoriées. Il est important de spécifier qu'une nouvelle approbation n'est pas nécessairement une nouvelle molécule (NME), donc un nouveau médicament. Une NME est un médicament comportant un ingrédient actif qui n'a jamais été commercialisé aux États-Unis (FDA, 2004). Les nouvelles approbations se voient attribuer trois types chimiques<sup>7</sup> :

- 1- NME (type 1)
- 2- Nouvelle formulation (type 3)
- 3- Nouvelle combinaison (type 4)

Une nouvelle formulation (aussi appelée *parent drug* en anglais) est un dérivé chimique d'un ingrédient actif déjà commercialisé, alors qu'une nouvelle combinaison, est un médicament combinant deux ou plusieurs composés n'ayant jamais été commercialisés ensemble, donc sous un même produit (FDA, 2004). Le processus de fabrication des nouvelles formulations et combinaisons n'est pas aussi complexe, fastidieux, chronophage et coûteux que celui d'une NME. Ces deux types chimiques sont issus de molécules déjà approuvées, ils ne sont donc pas des médicaments aussi novateurs que les NME.

Les prochains tableaux permettent d'exposer et de mettre en relation le nombre de nouvelles approbations annuelles pour chacune des firmes selon leur taille respective. Un tableau synthèse, avec l'ensemble des nouvelles approbations annuelles par firme, est présenté. Ceci est suivi d'un tableau spécifique aux NME.

Le tableau 16 inclut toutes les approbations des firmes de l'échantillon pour chacune des années de la période de 1994-2003. Les résultats de l'industrie ont été ajoutés à ce tableau afin d'évaluer la performance relative des 14 grandes firmes face à l'industrie. Aussi, à

---

<sup>7</sup> Classification proposée par la Food and Drug Administration (FDA)

l'avant-dernière colonne, le nombre de demandes annuelles d'approbations (les NDA ; *New Drug Applications*) a été incorporé. Les NDA ont aussi été comptabilisées afin de s'assurer qu'une diminution du nombre d'approbation ne puisse être causée par un pattern issu d'un changement de politiques relatif aux normes d'approbations de la FDA. Selon les données des années 1996 et 1997, il est possible de constater que les taux d'approbation ont un impact certain sur le niveau annuel de nouveaux médicaments à être commercialisés. Cependant, malgré une forte variation des taux d'approbation, il ne semble pas émerger de comportement type favorisant, ou défavorisant, le nombre d'approbations annuelles. Le taux annuel moyen d'approbations de la FDA a été estimé à 66 % pour la période à l'étude.

**Tableau 16 : Nombre d'approbations par firme, 1994-2003**

Année	Approbations totales (1994-2003)													Total NDA	Approbations NDA/S				
	Merck	GSK	Pfizer	BMS	Roche	Roche	Wyeth	Abbott	AstraZ	Lilly	Schering	Takeda	Sanof-S			Industrie	Top 14	Top 14 /Industrie	
2003	2	1	3	3	1	2	0	1	4	4	2	2	0	1	54	26	48%	119	45%
2002	2	4	5	3	2	1	0	2	2	1	2	4	0	1	70	29	41%	109	64%
2001	2	3	3	0	7	2	0	2	3	2	1	3	0	0	57	28	49%	99	58%
2000	0	5	2	4	7	1	6	4	5	3	1	4	0	0	86	42	49%	115	75%
1999	2	10	4	4	1	2	3	4	2	1	3	1	1	0	78	38	49%	139	56%
1998	8	7	3	2	4	5	4	4	3	1	1	5	0	0	89	47	53%	121	74%
1997	4	9	3	2	5	5	7	4	7	2	1	2	0	5	110	56	51%	128	86%
1996	4	14	4	5	2	0	6	3	3	4	5	2	0	0	117	52	44%	120	98%
1995	3	7	2	0	8	5	3	2	1	2	4	5	0	0	65	42	65%	121	54%
1994	3	10	2	5	2	2	1	3	1	2	0	0	0	0	54	31	57%	114	47%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>70</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>39</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>28</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>780</b>	<b>391</b>	<b>50%</b>	<b>1185</b>	<b>66%</b>

Le tableau 16 indique une faible baisse de la moyenne annuelle du nombre total d'approbations pour les 14 grandes firmes. Malgré l'augmentation de la taille des grandes firmes, celles-ci n'ont jamais obtenu plus de 50 % du nombre total d'approbations de l'industrie depuis l'année 1998. En 1995, les 14 grandes pharmaceutiques ont atteint un sommet en détenant 65 % des approbations totales. En 2002, les 14 grandes firmes n'ont obtenu que 41 % des approbations totales de l'industrie, le pire score sur la période à l'étude. Selon ces résultats, les grandes firmes auraient diminué leur productivité depuis le milieu des années 1990. La chute du nombre total d'approbations est fortement corrélée avec la baisse du nombre d'approbations annuelles des grandes firmes. Dans les tableaux 16 et 18, les firmes ont intentionnellement été ordonnées de façon décroissante selon leur niveau de revenu cumulé pour la période à l'étude (dans l'ordre suggéré au tableau 17).

**Tableau 17 : Revenu cumulé par firme, 1994-2003 (en milliers de \$US)**

<b>1</b>	<b>Merck</b>	297 083 800 \$	<b>8</b>	<b>Wyeth</b>	135 735 453 \$
<b>2</b>	<b>GSK</b>	281 814 093 \$	<b>9</b>	<b>Abbott</b>	135 116 981 \$
<b>3</b>	<b>Pfizer</b>	211 254 700 \$	<b>10</b>	<b>AstraZ</b>	131 072 550 \$
<b>4</b>	<b>BMS</b>	172 675 000 \$	<b>11</b>	<b>Eli Lilly</b>	93 644 000 \$
<b>5</b>	<b>Novartis</b>	205 412 652 \$	<b>12</b>	<b>Sch. P.</b>	77 579 100 \$
<b>6</b>	<b>Roche</b>	164 490 739 \$	<b>13</b>	<b>Takeda</b>	63 125 873 \$
<b>7</b>	<b>Aventis</b>	142 867 637 \$	<b>14</b>	<b>Sanofi-S.</b>	31 749 741 \$

Cette classification permet de montrer que la taille d'une firme ne semble pas, sinon très peu, influencer le nombre d'approbations obtenues annuellement. Ainsi sur la période de 1994 à 2003, une firme comme Pfizer, qui a généré plus de 211 milliards de dollars US de revenus et qui a investi plus de 33 milliards de dollars US en R-D, obtient le même nombre total d'approbations qu'une firme comme Abbott Laboratories, qui pourtant n'a généré que 135 milliards de dollars US de revenus, et dépensé 13 milliards de dollars US en R-D. La même situation se répète à l'analyse des approbations de type 1 (les NME). La firme Abbott Laboratories a obtenu plus d'approbations totales de type 1 que le géant Pfizer pourtant deux fois sa taille (voir le tableau 18).

**Tableau 18 : Nombre d'approbations de type 1 par firme, 1994-2003**

Approbations de type 1 (1994-2003)																	
Année	Merck	GSK	Pfizer	BMS	Novartis	Roche	Aventis	Wyeth	Abbott	AstraZ	Lilly	Schering	Takeda	Sanof-S	Industrie	Top 14	Top 14 /Industrie
<b>2003</b>	1	0	1	1	0	2	0	0	2	2	1	0	0	1	21	11	52%
<b>2002</b>	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	17	6	35%
<b>2001</b>	2	1	2	0	4	0	0	1	1	0	0	1	0	0	24	12	50%
<b>2000</b>	0	1	0	0	4	0	2	2	0	0	0	0	0	0	27	9	33%
<b>1999</b>	1	4	1	2	1	2	1	2	1	0	1	1	1	0	35	18	51%
<b>1998</b>	4	2	1	1	1	2	3	0	1	0	0	0	0	0	30	15	50%
<b>1997</b>	1	3	1	0	1	1	1	2	1	2	1	0	0	4	39	18	46%
<b>1996</b>	2	4	0	1	0	0	3	1	2	3	4	0	0	0	53	20	38%
<b>1995</b>	2	2	1	0	0	2	2	0	2	2	1	1	0	0	28	15	54%
<b>1994</b>	2	2	0	3	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	22	10	45%
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>296</b>	<b>134</b>	<b>45%</b>

Pour les approbations de type 1, il semble cependant que certaines firmes soient plus productives que d'autres. Le tableau 18 permet de constater que les firmes GlaxoSmithKline et Merck semblent tirer avantage de leur taille pour fabriquer un plus grand nombre de

nouveaux produits. L'étude des revenus par médicament a cependant confirmé que ces deux grandes firmes obtiennent des revenus annuels inférieurs par médicament aux autres firmes de tailles comparables. Par exemple, l'analyse des revenus par médicament de l'année 2003 indique un revenu moyen de 1 milliard de dollars US par produit pour GlaxoSmithKline comparativement à 1,4 milliard de dollars US pour Pfizer. Selon ces résultats, GlaxoSmithKline et Merck auraient opté pour une stratégie de R-D moins risquée, donc moins axée sur la production de médicaments vedettes que ses concurrents.

Des indices du niveau de revenu et de risque ont été corrélés (voir le tableau 19). Pour déterminer l'indice de revenu, les revenus des 14 firmes ont d'abord été cumulés pour chacune des années, pour ensuite être divisés par le revenu total moyen annuel. La même méthode a été utilisée pour déterminer les indices de risques. Les données fournies par PhRMA (2004) pour les années 1995 et 2000 ont permis de déterminer le niveau de risque moyen annuel des projets en cours. Un taux de croissance annuel (11,84 %) a ensuite été estimé à partir de ces données afin de projeter les données pour les années manquantes (soit 2001, 2002 et 2003).

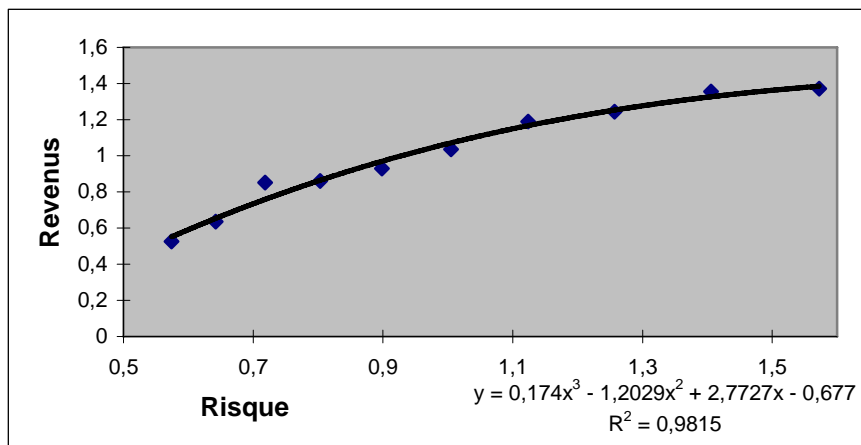
**Tableau 19 : Effet du niveau de risque des projets sur les revenus, 1994-2003**

	revenus	indice Rev	Niveau risque	indice Risq
<b>2003</b>	293 937 018	<b>1,37</b>	0,6855	<b>1,57</b>
<b>2002</b>	290 723 116	<b>1,36</b>	0,6129	<b>1,41</b>
<b>2001</b>	266 709 070	<b>1,24</b>	0,5480	<b>1,26</b>
<b>2000</b>	255 037 992	<b>1,19</b>	0,4900	<b>1,12</b>
<b>1999</b>	221 963 481	<b>1,04</b>	0,4381	<b>1,00</b>
<b>1998</b>	199 147 999	<b>0,93</b>	0,3917	<b>0,90</b>
<b>1997</b>	184 573 431	<b>0,86</b>	0,3502	<b>0,80</b>
<b>1996</b>	182 494 356	<b>0,85</b>	0,3132	<b>0,72</b>
<b>1995</b>	136 214 793	<b>0,64</b>	0,2800	<b>0,64</b>
<b>1994</b>	112 821 063	<b>0,53</b>	0,2504	<b>0,57</b>
<b>Total</b>	2 143 622 319	10	4,3601	10
<b>Moyenne</b>	214 362 232		0,4360	

Les indices de revenus et de risque ont ensuite été transposés dans un tableur Excel afin d'effectuer une régression non linéaire et ainsi de déterminer une équation de type polynomial cubique (de troisième ordre) permettant d'obtenir une courbe de tendance. La figure 20 montre l'effet de l'augmentation du risque (la variable « x ») sur le revenu (la variable « y »). Le coefficient de corrélation ( $R^2$ ) de 0,9815 indique que l'équation

«  $y = 0,174x^3 - 1,2029x^2 + 2,7727x - 0,677$  » explique à 98 % la relation entre les niveaux de risque et les revenus. La statistique F étant égale à 120,75 avec une valeur p (Sigma) inférieure à 0,000, montre que le modèle est globalement significatif. Un test de Student (t) effectué sur le coefficient de risque (égal à 10,99 avec une valeur p (Sigma) inférieure à 0,000) confirme que cette variable est significative dans le modèle. Ainsi donc, selon la figure 20, les statistiques nous indiquent qu'une augmentation du niveau de risque engendre une augmentation décroissante du niveau de revenu. C'est donc dire que, plus le niveau de risque des projets augmente, plus le niveau de revenus augmente de façon décroissante.

**Figure 20 : Effet du niveau de risque des projets sur les revenus**



#### 4.2.4 Le coût de production moyen

Les données disponibles ont permis d'estimer le coût annuel moyen en R-D pour découvrir et fabriquer un nouveau médicament de type 1. Ce coût annuel moyen a été estimé selon trois méthodes différentes. Premièrement, les investissements annuels en R-D par firme ont été divisés par le nombre d'approbations moyen annuel par firme. Cette première méthode vise essentiellement à montrer la croissance des augmentations annuelles des coûts pour chacune des firmes selon les données historiques. À la suite de ceci, afin d'obtenir une vision globale de la situation, ces informations ont été cumulées dans un tableau résumant le coût moyen pour l'ensemble des firmes. Selon cette deuxième méthode, les investissements totaux en R-D pour chacune des firmes ont été additionnés. Ce total a ensuite été divisé par le nombre total d'approbations de type 1 pour la période visée. Cette méthode permet d'exposer un coût

moyen annuel en R-D selon les données de la période de 1994-2003. Il est important de noter que les deux premières approches ne peuvent que servir d'indicateurs puisque celles-ci comparent les investissements et les approbations de cycles de production différents. Il faut compter en moyenne près de 12 ans pour découvrir et fabriquer un nouveau médicament de type 1. Pour obtenir une estimation adéquate du coût de production moyen, il faudrait donc idéalement comptabiliser les investissements en R-D visant les 12 années précédant chacune des autorisations de commercialisation. La troisième méthode permet un tel calcul. Selon cette méthode, le coût moyen en R-D a été estimé selon un cycle de production complet de 12 ans. Il est à noter que, selon cette dernière approche, des estimations des investissements en R-D pour les années antérieures à 1994 ont dû être effectuées. Voici ces calculs selon chacune des différentes approches :

#### 1ère méthode

Selon la première méthode, un ratio entre le total des approbations de chacune des firmes et le nombre d'années correspondantes a été effectué. Une fois la moyenne annuelle d'approbations par firme déterminée, ce ratio a été divisé par les investissements annuels en R-D de molécules de type 1 pour chaque firme (voir le tableau 20).

**Tableau 20 : Coût moyen en R-D de NME par firme, 1994-2003 (en milliers de \$US)**

Coûts par NME	An/Cie	Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	Aventis	BMS
	2003	5 546 333	1 820 437	2 955 503	2 022 462	1 483 113	1 956 898	1 994 125
	2002	4 025 778	1 713 641	2 381 602	1 680 562	1 249 360	1 922 198	1 940 750
	2001	3 769 889	1 453 034	1 786 454	1 330 813	1 146 320	1 649 458	1 976 625
	2000	3 769 889	1 386 641	1 904 778	1 554 722	1 093 773	1 760 909	1 696 625
	1999	2 159 111	1 355 959	1 823 764	1 417 511	965 207	794 231	1 612 625
	1998	1 772 556	1 252 528	1 881 973	1 424 096	849 847	1 199 375	1 379 875
	1997	1 499 556	1 223 758	1 557 943	1 372 092	785 727	1 169 895	1 211 875
	1996	1 309 778	1 198 586	1 407 809	1 456 775	694 073	1 324 918	1 116 500
	1995	1 121 867	1 252 318	1 531 756	714 065	621 320		1 049 125
1994	886 200	765 817	1 378 471	667 692	574 280		969 500	
Coûts par NME	An/Cie	Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Takeda	Sanofi-S.	Sch. P.
	2003	1 213 430	2 196 091	1 831 841	1 827 933		1 908 265	3 427 667
	2002	1 093 254	1 953 000	1 820 167	1 737 011	7 140 000	1 483 239	3 325 000
	2001	1 104 286	1 804 015	1 635 969	1 886 578	5 621 000	1 058 493	3 061 333
	2000	945 717	1 981 680	1 476 903	1 569 944	5 698 000	1 036 350	3 110 333
	1999	835 774	2 019 118	1 522 465	1 387 244		530 833	2 779 000
	1998	855 115	989 187	1 447 902	1 352 478			2 349 667
	1997	911 682	949 514	1 363 281	1 074 889			1 976 333
	1996	843 389	992 150	1 250 424	925 167			1 687 000
	1995	750 922	831 062	1 185 593	810 678			1 533 000
1994	674 461	765 043	714 954	652 322			1 446 667	

Le tableau 20 permet d'obtenir les coûts moyens annuels en R-D des NME pour chacune des firmes. Selon ces calculs, en dépensant en moyenne plus de 5 milliards de dollars US par nouvelle approbation de type 1 en 2003, la firme Pfizer obtiendrait le coût moyen annuel le plus élevé. Avec un coût moyen de près de 1,5 milliard en 2003, Merck serait l'entreprise qui aurait réussi à produire une NME au coût moyen le plus bas. Au tableau 21, ces coûts annuels ont été cumulés afin de déterminer la moyenne des coûts pour l'ensemble des firmes considérées dans cette étude.

**Tableau 21 : Coût annuel moyen en R-D par NME, 1994-2003 (en milliers de \$US)**

2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994
2 321 854	2 390 397	2 091 734	2 070 447	1 477 142	1 396 217	1 258 045	1 183 879	1 036 519	863 219

Selon ces estimations, le coût moyen annuel aurait presque triplé depuis l'année 1994, passant de 863 millions de dollars US en 1994 à 2,3 milliards de dollars US en 2003. Cette augmentation équivaut à une croissance moyenne de 11,62 % des coûts en R-D par nouvelle molécule approuvée pour la période 1994-2003.

### 2e méthode

Selon cette deuxième méthode, les investissements annuels des 14 firmes ont été cumulés pour ensuite être divisés par le nombre de NME approuvées pour la période de 1994 à 2003 (voir le tableau 22). Ainsi, selon cette approche, la firme Pfizer obtiendrait encore le coût moyen par NME le plus élevé (2,6 milliards de dollars US) alors que, cette fois, ce serait la firme Abbott Laboratories qui obtiendrait le coût moyen par NME le plus faible (922 millions de dollars US).

**Tableau 22 : Coût moyen en R-D par NME, 1994-2003 (en milliers de \$US)**

	Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	BMS	Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Sch. P.	Total
Total R&D	33 249 800	36 433 042	23 927 212	25 332 893	20 277 900	17 083 000	13 182 901	22 755 640	16 285 141	17 002 600	10 584 000	236 114 129
R&D NME	23 274 860	25 503 129	16 749 048	17 733 025	14 194 530	11 958 100	9 228 031	15 928 948	11 399 599	11 901 820	7 408 800	165 279 890
NME	9	19	9	13	15	8	10	11	8	9	3	114
Coût/NME	2 586 096	1 342 270	1 861 005	1 364 079	946 302	1 494 763	922 803	1 448 086	1 424 950	1 322 424	2 469 600	1 449 824

L'analyse des investissements en R-D et du nombre d'approbations permet de déterminer un coût moyen approximatif de 1,5 milliard de dollars US par nouvelle approbation de type 1 pour l'ensemble des firmes pour la période s'échelonnant de 1994 à 2003 (voir le tableau 22).

### 3e méthode

Selon les deux premières approches, les investissements et le nombre d'approbations ont été intentionnellement comparés sur des cycles de production différents dans le but d'identifier un coût moyen n'impliquant aucune estimation des investissements, donc n'utilisant que les données historiques. Pour cette troisième et dernière approche, les investissements antérieurs à 1994 ont du être estimés afin de déterminer le coût moyen en R-D selon un cycle complet de fabrication (estimé à 12 ans). Ainsi, le taux annuel d'augmentation des investissements en R-D pour la période de 1994 à 2003 a été estimé (13,74 %). Ce taux a ensuite été utilisé pour déterminer les sommes investies en R-D pour la période de 1982 à 1994. L'objectif de cet exercice consiste à établir un lien entre les investissements et les approbations. Selon cette méthode, le coût périodique, puis le coût spécifique et finalement, le coût moyen par NME a été estimé. Pour déterminer le coût périodique, les investissements en R-D des 12 années antérieures à la date de chacune des approbations ont été cumulés. Le coût spécifique a été obtenu par la différence entre le coût périodique de l'année en cours et celui de l'année précédente. Par exemple, pour déterminer le coût spécifique de l'année 1995, le coût périodique de 1994 a été soustrait à celui de 1995. Le coût spécifique représente la différence entre la somme investie durant l'année en cours et celle investie 12 ans plus tôt (au début des recherches). Le coût moyen par NME est obtenu en divisant le coût spécifique par le nombre d'approbations annuelles (voir le tableau 23).

**Tableau 23 : Coût moyen en R-D pour un cycle de fabrication (en milliers de \$US)**

	<b>NME R&amp;D</b>	<b>NME</b>	<b>Coût périodique</b>	<b>Coût spécifique</b>	<b>Coût par NME</b>
<b>2003</b>	29 016 623	11	194 054 427	21 976 879	1 997 898
<b>2002</b>	25 995 228	6	172 077 548	19 805 955	3 300 993
<b>2001</b>	23 147 602	12	152 271 592	17 706 055	1 475 505
<b>2000</b>	22 894 845	9	134 565 537	18 110 692	2 012 299
<b>1999</b>	18 449 580	18	116 454 844	14 243 401	791 300
<b>1998</b>	16 481 736	15	102 211 444	12 783 705	852 247
<b>1997</b>	15 136 634	18	89 427 739	11 885 363	660 298
<b>1996</b>	14 547 458	20	77 542 376	11 688 973	584 449
<b>1995</b>	11 270 303	15	65 853 403	8 757 151	583 810
<b>1994</b>	9 107 337	10	57 096 252	-	-
<b>Coût moyen par NME de 1995 à 2002</b>					<b>1 362 089</b>

Le tableau 23 permet d'apprécier l'augmentation du coût moyen en R-D pour découvrir et fabriquer une NME au cours des dernières années. La moyenne des coûts annuels, incluant le coût des échecs, mais excluant le coût du capital, indique un coût moyen de 1,36 milliard de dollars US par NME pour la période s'échelonnant de 1995 à 2003. En reprenant la même méthode de calcul, mais cette fois en y ajoutant le coût du capital<sup>8</sup> (10 %), un coût moyen de 2,07 milliards de dollars US par NME est obtenu. Dans la section 1.3.4 de l'introduction, il a été noté que le coût moyen en R-D par nouvelle approbation a été estimé à 231 millions de dollars US pour la période de 1970 à 1982 (DiMasi, 1991), puis à 802 millions de dollars US pour la période de 1983 à 1994 (DiMasi et al., 2000). Selon ces résultats, le coût en R-D pour découvrir et développer un nouveau médicament aurait presque décuplé depuis les 30 dernières années, passant de 231 millions de dollars US en 1970 à 2,07 milliards de dollars US en 2003.

#### La chute des taux de succès

Il est important de connaître le nombre d'intrants qui sont injectés annuellement dans la filière de développement afin de déterminer les taux de succès. Le nombre d'intrants injectés annuellement dans la filière de développement a été estimé à partir des investissements en R-D de NME. Il a été soulevé précédemment que les firmes ont augmenté en moyenne de 13,74 % leur niveau d'investissements annuels visant la R-D de NME entre les périodes de 1994 à 2003. C'est à partir de ce taux de croissance, en y soustrayant un taux annuel moyen d'inflation de 2 %, qu'a été déterminé le taux annuel d'augmentation du nombre d'intrants (11,74 %). Ce taux a permis d'estimer le nombre annuel moyen d'intrants injectés dans la filière de développement. La moyenne mobile du nombre d'intrants et du nombre d'approbations, selon des cycles de fabrication complets (12 ans), a ensuite été calculée pour chacune des années de 1990 à 2003. Finalement, pour obtenir les taux de succès annuels, un ratio, entre le nombre d'approbations moyennes mobiles annuelles et le nombre d'intrants moyens mobiles annuels y étant associés, a été estimé. Le résultat de ces calculs est présenté au tableau 24.

---

<sup>8</sup> Les investissements annuels en R-D de NME par cycle de fabrication sont capitalisés à la date d'approbation du médicament visé.

**Tableau 24 : Estimation des taux de succès de la filière de développement, 1994-2003**

Années	Intrants	NME	MM NME	Tx Succès	Tx Succès Initial	Variation Tx Succès
2003	385 492	11	13	0,000058	0,000200	0,290587033
2002	344 987	6	13	0,000066	0,000200	0,329877141
2001	308 738	12	14	0,000076	0,000200	0,378664318
2000	276 298	9	14	0,000084	0,000200	0,418861291
1999	247 266	18	14	0,000094	0,000200	0,468040047
1998	221 285	15	13	0,000099	0,000200	0,495416041
1997	198 033	18	12	0,000106	0,000200	0,531958795
1996	177 225	20	12	0,000115	0,000200	0,576293947
1995	158 604	15	11	0,000120	0,000200	0,598506474
1994	141 939	10	10	0,000125	0,000200	0,625030381
1993	127 024	11	11	0,000143	0,000200	0,713024428
1992	113 678	12	11	0,000158	0,000200	0,792117799
1991	101 733	14	10	0,000175	0,000200	0,875133082
1990	91 044	10	10	0,000189	0,000200	0,945427993

La colonne « Tx Succès » du tableau 24 permet de constater la diminution des taux de succès annuels des grandes firmes de recherche pharmaceutique depuis l'année 1990. La colonne « Tx Succès Initial » indique le taux de succès moyen de l'industrie (PhRMA, 2003 ; FDA, 2004). La variable « Variation Tx Succès » est obtenue en comparant le taux de succès moyen de l'industrie au taux de succès annuel estimé des grandes firmes. Le résultat de cette comparaison est affiché à la dernière colonne du tableau 24.

#### 4.2.5 La structure industrielle

##### Les fusions et acquisitions

Évaluer la concentration de l'industrie de la recherche pharmaceutique permet de déterminer sa structure. Le nombre et la valeur des F-A permettent aussi de déterminer l'origine, soit interne ou externe, de la croissance des firmes. Le tableau 25 présente un exemple d'un tableau d'analyse des F-A que contient la base de données constituée pour cette recherche. Ces tableaux incluent les dates des transactions, le nom des entreprises participantes et la valeur des acquisitions ou dispositions. Étant donné des contraintes de temps et d'accessibilité à l'information, de telles analyses ont été effectuées pour seulement 7 des 14 grandes firmes pharmaceutiques (soit les firmes étasuniennes : Pfizer, Merck, Bristol-Myers-Squibb, Abbott Laboratories, Wyeth, Eli-Lilly, Schering-Plough). Étant donné la nature financière de plusieurs des transactions (échange d'actions, liquidation d'actifs, etc.), il n'a pas été possible de connaître la valeur de toutes les F-A enregistrées durant la période à

l'étude. Pour cette raison, il a été impossible d'analyser statistiquement ces données. Malgré ceci, ces tableaux ont tout de même permis de comprendre le comportement des grandes firmes en matière de F-A.

**Tableau 25 : Tableau d'analyse des F-A de la firme Pfizer, 1994-2003**

Pfizer			
Année	Compagnie	F&A	Valeur (M\$)
1994	Charwell Pharmaceuticals	Acquisition	41,5
1994	Restiva Italiana	Acquisition	25
1994	Rovifarma	Acquisition	24
1994	Flavor Technology Corp.	Acquisition	32
1995	subsidiaries of SmithKline Beecham plc	Acquisition	1600
1995	NAMIC U.S.A.	Acquisition	170
1995	Bain de Soleil skincare from Procter & Gamble	Acquisition	
1996	Leibinger Companies	Acquisition	
1996	Cutor	Disposition	350
1996	Bioindustria Farmaceutici S.p.A.	Acquisition	
1996	Corvita Corp	Acquisition	
1996	Vesta Medical	Acquisition	
1996	Chy-Max	Disposition	
1996	Icarfarm S.r.l, Farkemo and Blue Cross S.r.l	Acquisition	
1998	Valleylab	Disposition	425
1998	Schneider Worldwide	Disposition	2100
1998	American Medical Systems	Disposition	130
1998	Howmedia	Disposition	1650
2000	Warner-Lambert (and Parke-Davis Pharma)	Acquisition	87000
2001	Barbasol	Disposition	
2002	Tetra fish	Acquisition	238,5
2003	Adams confectionery	Disposition	4200
2003	Schick-Wilkinson Sword	Disposition	930
2003	Pharmacia (and GD Searle)	Acquisition	56000
2003	Esperion Therapeutics	Acquisition	1300

Comme montré au tableau 25, l'entreprise Pfizer a procédé à d'importantes transactions entre 1999 et 2003. En 2000, l'entreprise a acquis la firme Warner-Lambert (et ses filiales) pour un coût total estimé à 87 milliards de dollars US. Trois ans plus tard, l'entreprise a effectué une autre méga-acquisition (la firme Pharmacia et ses filiales) évaluée à 56 milliards de dollars US. Selon l'analyse des données, la majeure partie de la croissance de Pfizer est attribuable à une stratégie de F-A. Pfizer aurait enregistré un taux de croissance annuel de ses revenus de plus de 20 % mais n'aurait obtenu que 11 % de croissance sur ces revenus par médicament pour la période de 1994 à 2003. Le cas de Pfizer montre bien le phénomène de la croissance externe via la stratégie de F-A. Une situation similaire a été constatée pour la presque totalité des firmes à l'étude. Seule l'entreprise Merck a obtenu un différentiel acquisition/disposition se rapprochant de 1 milliard de dollars US pour la période à l'étude, toutes les autres firmes ont largement dépassé ce plateau.

La valeur des transactions (acquisitions et dispositions) a été cumulée pour l'ensemble des firmes sur la période 1994-2003 (voir le tableau 26). Ces données permettent d'obtenir un aperçu des vagues de F-A impliquant les grandes firmes étasuniennes pour la période étudiée. Malgré l'ampleur de la valeur des transactions, on constate que le niveau d'endettement (D/E) des grandes firmes pharmaceutiques est bas, voir même, inférieur à la moyenne de l'ensemble des grandes industries. Selon ceci, il semble que les grandes firmes pharmaceutiques n'auraient pas financé leurs F-A en contractant des dettes à long terme, mais plutôt en utilisant l'avoir des actionnaires.

**Tableau 26 : Valeur des F-A des sept grandes firmes américaines, 1994-2003**

F&As 7 firmes US (G\$)									
2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994
65	-3	26	90	3	4	-1	4	1	16

Selon le tableau 26, la valeur des F-A a augmenté de façon substantielle depuis 1994, atteignant un sommet de 90 milliards de dollars en 2000. Ces hausses de la valeur des F-A n'auraient cependant pas permis aux grandes firmes pharmaceutiques d'augmenter leurs parts de marché.

#### Les parts de marché et la croissance

Le tableau 27 présente les parts de marché annuelles des 14 grandes firmes à l'étude. Individuellement, les entreprises ont diminué ou augmenté incrémentiellement, voir même maintenu leurs parts de marché depuis les dernières années. Seule la firme Pfizer semble être parvenue à accroître substantiellement ses parts de marché pour la période à l'étude. Selon ces données, l'industrie de la recherche pharmaceutique demeure, malgré la forte augmentation de la taille des grandes firmes depuis les dernières années, un marché très fragmenté.

Tableau 27 : Parts de marché des 14 firmes, 1994-2003

Parts de marché	An/Cie	Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	Aventis	BMS
	2003	9,18%	7,72%	5,06%	5,05%	4,57%	4,50%	4,25%
	2002	7,53%	7,91%	4,97%	5,42%	12,04%	5,01%	4,21%
	2001	8,23%	7,58%	4,39%	4,82%	12,17%	5,15%	4,95%
	2000	8,35%	7,61%	5,02%	6,27%	11,40%	5,92%	5,15%
	1999	4,81%	8,02%	5,07%	5,97%	9,71%	3,74%	6,00%
	1998	4,41%	8,58%	5,70%	7,33%	8,76%	4,81%	5,96%
	1997	4,20%	8,84%	4,35%	7,22%	7,93%	4,83%	5,60%
	1996	3,87%	9,41%	4,05%	9,18%	6,79%	5,58%	5,16%
	1995	3,71%	10,05%	4,69%	4,86%	6,18%		5,10%
1994	3,34%	7,60%	4,52%	4,86%	6,04%		4,83%	

Parts de marché	An/Cie	Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Takeda	Sanofi-S.	Sch. P.
	2003	4,00%	3,83%	3,22%	2,56%	2,06%	2,03%	1,89%
	2002	4,11%	4,15%	3,45%	2,58%	2,04%	1,81%	2,37%
	2001	4,15%	4,20%	3,60%	2,94%	1,88%	1,46%	2,50%
	2000	3,88%	5,11%	3,75%	3,07%	2,15%	1,58%	2,77%
	1999	3,91%	5,47%	4,02%	2,97%	2,66%	0,79%	2,72%
	1998	4,06%	2,94%	4,39%	3,01%	2,28%		2,63%
	1997	3,99%	2,91%	4,76%	2,86%	2,18%		2,27%
	1996	3,77%	3,10%	4,82%	2,52%	2,30%		1,94%
	1995	3,71%	2,81%	4,95%	2,51%			1,89%
1994	3,69%	2,82%	3,62%	2,30%			1,88%	

Le tableau 28 permet de comparer la croissance du marché mondial à celle des 14 grandes firmes étudiées dans cette recherche. Les données du marché mondial indiquent une croissance soutenue des ventes de médicaments d'ordonnance depuis les dernières années (IMS, 2001, 2002, 2003, 2004). Pour les 14 grands, une décroissance est constatée.

Tableau 28 : Parts de marché des firmes et croissance des ventes, 1994-2003

Marché mondial (G \$)			Ventes du Top 14 (G \$)			Parts de marché Top 14	
Année	Ventes	Croissance	Année	Ventes	Croissance	Année	Part
2003	492	+14%	2003	294	+1%	2003	59,7%
2002	430	+10%	2002	291	+9%	2002	67,6%
2001	392	+10%	2001	267	+4%	2001	68,0%
2000	354	+11%	2000	255	+15%	2000	72,0%
1999	337	+10%	1999	222	+11%	1999	65,9%
1998	307	+3%	1998	200	+8%	1998	64,9%
1997	298	+2%	1997	185	+1%	1997	61,9%
1996	292	+8%	1996	182	+34%	1996	62,5%
1995	270	+9%	1995	136	+21%	1995	50,4%
1994	248		1994	113		1994	45,5%

Le phénomène de la croissance de l'industrie et de la décroissance des 14 grands semble avoir engendré un fléchissement des parts de marché des grandes firmes pharmaceutiques depuis les dernières années. Malgré l'augmentation des F-A, donc de la croissance externe, les grandes firmes pharmaceutiques ne génèrent pas suffisamment de croissance interne. Il semble que les grandes firmes ne parviennent pas à fabriquer suffisamment de nouveaux

médicaments pour espérer conserver ou augmenter leurs parts de marché. L'augmentation croissante des revenus par médicament n'est vraisemblablement pas suffisante pour couvrir la baisse marquée du nombre d'approbations annuelles. Il semblerait que la stratégie de F-A ne permet pas de combler les difficultés endogènes éprouvées par les grandes firmes.

#### L'augmentation de la diversification

À la section 2.4 de la revue de la littérature, il a été rapporté que la hausse des niveaux de diversification et d'intégration des activités des grandes firmes pharmaceutiques aurait engendré des hausses de coûts et des inefficiences au cours des dernières années. Des données à propos des niveaux de diversification et d'intégration ont été collectées afin d'étudier ces informations. Les tableaux 29 et 30 montrent le niveau de diversification des firmes selon le type d'approbations (type 1, 3 ou 4). Le tableau 29 met en lumière le nombre de nouvelles classes thérapeutiques par nouvelle approbation de type 1 (NME).

**Tableau 29 : Nombre de nouvelles classes thérapeutiques (par NME), 1996-2003**

Nombre de nouvelles classes thérapeutiques (par NMEs)															
	Pfi.	Mer.	BMS	Wye.	Lil.	Abb.	S.P.	GSK	A.Z.	Ave.	Nov.	Roc.	Tak.	S.S.	Total
2003	2	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	7
2002	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
2001	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4
2000	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4
1999	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5
1998	1	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0	7
1997	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	3	8
1996	0	1	3	2	3	0	0	1	5	1	0	0	0	0	16

Selon le tableau 29, il apparaît que, d'année en année, les firmes obtiennent des approbations dans plus de nouvelles classes thérapeutiques. Par exemple, en 2003, la firme Pfizer (Pfi.) a obtenu des approbations dans deux classes thérapeutiques pour lesquelles elle n'a pas obtenu d'approbations depuis 1994. Malgré la chute du nombre d'approbations, il s'avère que les grandes firmes réussissent malgré tout à travailler sur des médicaments touchant un plus grand nombre de nouvelles classes thérapeutiques. Afin d'obtenir une vision éclairée de ce phénomène, des données concernant le nombre de classes totales pour lesquelles les firmes ont obtenu des approbations depuis 1995 ont été compilées (les données ne sont pas disponibles pour 1994). Le nombre annuel de classes thérapeutiques a d'abord été additionné pour chacune des firmes puis divisé par le nombre total de nouvelles approbations de type 1.

Ce calcul a permis d'obtenir un indice de diversification (voir la dernière colonne du tableau 30).

**Tableau 30 : Nombre de classes thérapeutiques (par NME), 1995-2003**

Nombre de classes thérapeutiques (par NMEs)																	
	Pfi.	Mer.	BMS	Wye.	Lil.	Abb.	S.P.	GSK	A.Z.	Ave.	Nov.	Roc.	Tak.	S.S.	Total	NME	Index
2003	2	2	1	0	1	3	0	0	3	0	0	4	0	2	18	12	1,50
2002	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0	2	9	6	1,50
2001	2	4	0	2	0	1	2	1	0	0	4	0	0	0	16	14	1,14
2000	0	0	0	3	0	0	0	1	0	3	4	0	0	0	11	9	1,22
1999	1	1	3	3	1	1	1	3	0	1	1	2	1	0	19	20	0,95
1998	1	5	1	0	0	2	0	2	0	4	1	4	0	0	20	15	1,33
1997	1	1	0	2	2	1	0	3	1	1	3	2	0	3	20	19	1,05
1996	0	2	3	2	3	2	0	6	5	4	0	0	0	0	27	23	1,17
1995	2	4	0	0	1	2	1	4	4	2	0	3	0	0	23	21	1,10

L'analyse des données confirme les résultats des auteurs consultés ; les grandes firmes pharmaceutiques ont augmenté leur niveau de diversification de façon croissante depuis les dernières années. La diversification du portefeuille de produits aurait bondi de 36 % depuis 1995. Les données disponibles permettent de déterminer l'effet de l'accroissement de la diversification sur les revenus. Pour mesurer ceci, des indices de revenus et de diversification ont été estimés.

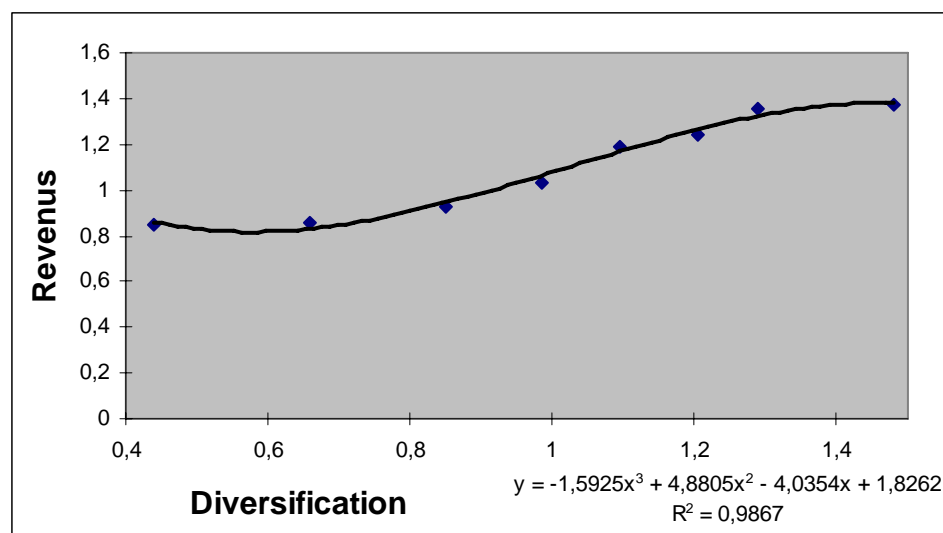
**Tableau 31 : Effet du niveau de diversification sur les revenus, 1994-2003**

	revenus	indice Rev	NNCT	Diversification	indice Div
2003	293 937 018	1,3712	7	54	1,4795
2002	290 723 116	1,3562	3	47	1,2877
2001	266 709 070	1,2442	4	44	1,2055
2000	255 037 992	1,1898	4	40	1,0959
1999	221 963 481	1,0355	5	36	0,9863
1998	199 147 999	0,9290	7	31	0,8493
1997	184 573 431	0,8610	8	24	0,6575
1996	182 494 356	0,8513	16	16	0,4384
1995	136 214 793	0,6354	-	-	-
1994	112 821 063	0,5263	-	-	-
Total	2 143 622 319	10	54	292	8
Moyenne	214 362 232			36,50	

Au tableau 31, le nombre de nouvelles classes thérapeutiques (NNCT), une information présentée au tableau 29, a été utilisé pour déterminer un indicateur de diversification. Étant donné qu'une approbation dans une nouvelle classe thérapeutique donnée représente une augmentation de la diversification, le nombre de nouvelles classes thérapeutiques des années antérieures a été cumulé à chacune des années. Le ratio des variables « Diversification » et de

la moyenne a permis d'obtenir un indice annuel de diversification. Les indices de revenus et de diversification ont été transposés dans un tableur Excel afin de démontrer la relation entre le niveau de diversification (la variable « x ») et les revenus annuels (la variable « y »). Ceci a permis de déterminer une équation de type polynomiale de troisième ordre et une courbe de tendance. La figure 21 présente cette courbe de tendance.

**Figure 21 : Effet du niveau de diversification sur les revenus**



Le coefficient de corrélation ( $R^2$ ) de 0,9865 indique que l'équation «  $y = -1,5925x^3 + 4,8805x^2 - 4,0354x + 1,8262$  » permet d'expliquer à 98 % la relation entre le niveau de diversification et les revenus. La statistique F étant égale à 120,75 avec une valeur p (Sigma) inférieure à 0,000, montre que le modèle est globalement significatif. Un test de Student (t) effectué sur le coefficient de risque, étant égal à 10,99 avec une valeur p (Sigma) inférieure à 0,000, confirme la significativité de cette variable dans le modèle. Selon la figure 21, une augmentation du niveau de diversification engendre une augmentation croissante, puis, décroissante du niveau des revenus.

#### L'augmentation de l'intégration

Le niveau d'intégration des firmes a été étudié sous deux angles : 1) selon la valeur des propriétés, des usines et des équipements (les actifs tangibles) et 2) selon le nombre annuel

d'employés que comptait les différentes firmes. Tout d'abord, selon le tableau 32, il apparaît que l'ensemble des grandes firmes pharmaceutiques considérées, à l'exception d'Aventis et de Takeda, ont augmenté la valeur de leurs propriétés, usines et équipements au fil des ans. L'augmentation annuelle de la valeur des propriétés, usines et équipements pour l'ensemble des 14 firmes a été estimée à 8,94 %.

**Tableau 32 : Valeur des actifs tangibles, 1994-2003 (en milliers de \$US)**

Équipements (\$)	An/Cie	Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	Aventis	BMS
	2003		18 287 000	11 403 146	9 961 466	7 597 000	14 169 000	5 133 177
2002		10 712 000	10 664 331	9 663 076	6 382 349	14 195 600	4 650 129	5 321 000
2001		10 415 000	9 925 250	8 880 680	5 345 400	13 103 400	5 051 200	4 879 000
2000		9 425 000	9 896 580	8 546 700	5 598 600	11 482 100	7 048 120	4 548 000
1999		5 343 000	10 307 220	8 828 800	7 232 920	9 676 700	7 496 000	4 621 000
1998		4 415 000	10 628 840	9 019 840	8 047 850	7 843 800	5 953 230	4 429 000
1997		4 137 000	10 367 360	8 774 040	7 996 410	6 609 400	5 711 680	4 156 000
1996		3 850 000	11 123 590	6 937 500	11 859 240	5 926 700	7 010 050	3 964 000
1995		3 472 600	10 143 200	6 781 100	4 113 380	5 269 100		3 760 000
1994		3 073 200	8 288 560	6 118 000	5 023 600	5 296 300		3 666 000

Équipements (\$)	An/Cie	Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Takeda	Sanofi-S.	Sch. P.
	2003		6 281 806	7 536 000	8 661 051	6 539 000	2 167 057	1 800 962
2002		5 828 122	6 597 000	7 235 692	5 293 000	1 707 569	1 456 101	4 236 000
2001		5 551 547	5 409 000	6 282 160	4 532 400	1 600 388	1 081 520	3 814 000
2000		4 816 911	4 957 000	5 034 824	4 176 600	1 740 812	1 143 980	3 362 000
1999		4 770 059	5 981 000	4 565 026	3 981 500	2 333 151	1 143 000	2 939 000
1998		4 738 843	3 593 240	4 289 665	4 096 300	1 861 101		2 675 000
1997		4 569 691	3 258 170	4 296 906	4 101 700	1 787 108		2 526 000
1996		4 461 543	3 079 180	4 036 733	4 307 000	1 835 200		2 246 300
1995		4 249 538	2 952 750	3 960 335	4 239 300	2 153 248		2 098 900
1994		3 920 850	2 703 480	3 811 930	4 411 500	2 415 060		2 080 300

Une analyse de corrélation entre les revenus annuels et la valeur des propriétés, équipements et usines de l'ensemble des firmes de l'échantillon indique une relation positive entre ces deux variables. Selon le coefficient de corrélation de Pearson de 0,87, l'augmentation des revenus serait fortement liée à l'augmentation de la valeur des actifs tangibles. En d'autres termes, une augmentation des revenus engendrerait une augmentation similaire de la valeur des propriétés, équipements et usines sous le contrôle des firmes. Le niveau de corrélation entre les revenus et la valeur des propriétés, équipements et usines de chacune des firmes a été évalué (voir le tableau 33).

La force de la corrélation entre les variables permet de déterminer le niveau d'intégration des firmes. Une très forte corrélation, comme celle de Pfizer par exemple (de 0,983), indique qu'une entreprise augmente la valeur de ses propriétés, équipements et usines sous son

contrôle sensiblement au même rythme qu'elle accroît ses revenus. Un faible taux comme celui d'Aventis (0,570) indique également une augmentation de la valeur des propriétés, équipements et usine, mais à un rythme inférieur à l'augmentation des revenus (voir le tableau 33). Selon l'analyse des données, les firmes qui obtiennent des coefficients de corrélations inférieurs seraient moins intégrées et ainsi plus performantes. Les entreprises obtenant des coefficients de corrélation les plus élevés (les firmes étant les plus intégrées) sont celles qui ont obtenu le moins d'approbations de type 1 en fonction de leur taille.

**Tableau 33 : Coefficients de corrélation des revenus et des actifs tangibles**

Pfizer	GSK	Roche	Novartis	Merck	Aventis	BMS
0,983	0,787	0,870	0,776	0,776	0,570	0,851
Abbott	AstraZ	Wyeth	Eli Lilly	Takeda	Sanofi-S.	Sch. P.
0,995	0,936	0,630	0,563	0,615	0,869	0,802

L'effet de l'accroissement des actifs tangibles sur les revenus pour l'ensemble des 14 firmes a été étudié (voir le tableau 34). Pour ce faire, des indices de revenus et d'intégration ont d'abord été créés selon la méthode suivie dans le calcul des indices de risque et de diversification obtenus précédemment. La valeur annuelle des propriétés, des équipements et des usines (les actifs tangibles) a été utilisée pour déterminer un indice d'intégration (voir le tableau 34).

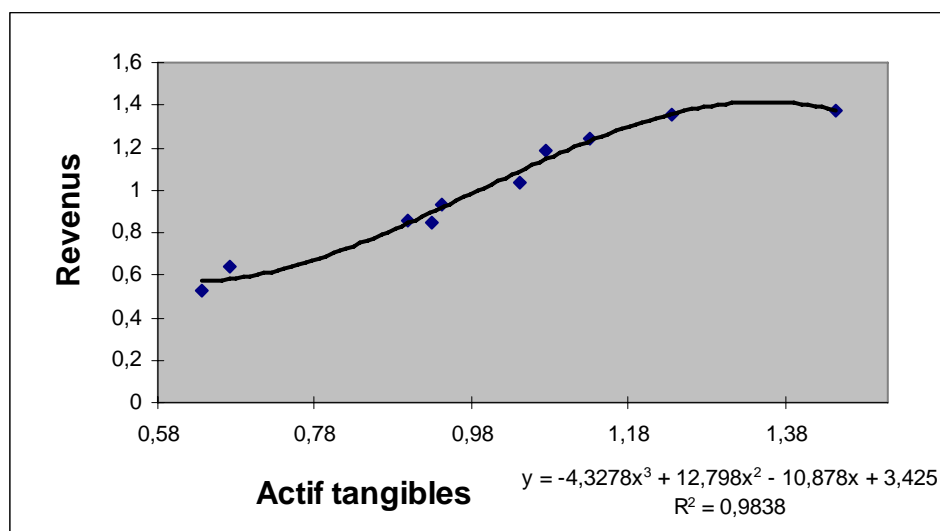
**Tableau 34 : Effet du niveau d'intégration sur les revenus, 1994-2003**

	revenus	indice Rev	actifs tangibles	indice AT
<b>2003</b>	293 937 018	<b>1,3712</b>	109 773 665	<b>1,4434</b>
<b>2002</b>	290 723 116	<b>1,3562</b>	93 941 969	<b>1,2352</b>
<b>2001</b>	266 709 070	<b>1,2442</b>	85 870 945	<b>1,1291</b>
<b>2000</b>	255 037 992	<b>1,1898</b>	81 777 227	<b>1,0753</b>
<b>1999</b>	221 963 481	<b>1,0355</b>	79 218 376	<b>1,0416</b>
<b>1998</b>	199 147 999	<b>0,9290</b>	71 591 709	<b>0,9413</b>
<b>1997</b>	184 573 431	<b>0,8610</b>	68 291 465	<b>0,8979</b>
<b>1996</b>	182 494 356	<b>0,8513</b>	70 637 036	<b>0,9288</b>
<b>1995</b>	136 214 793	<b>0,6354</b>	51 040 203	<b>0,6711</b>
<b>1994</b>	112 821 063	<b>0,5263</b>	48 393 720	<b>0,6363</b>
<b>Total</b>	2 143 622 319	10	760 536 315	10
<b>Moyenne</b>	214 362 232		76 053 632	

Afin d'étudier la relation entre le niveau d'intégration et les revenus annuels, les indices de revenus et d'intégration ont été transcrits dans un tableur Excel afin de déterminer une

équation de type polynomiale de troisième ordre (cubique) permettant par la suite d'obtenir une courbe de tendance. Cette courbe, présentée à la figure 22, permet de comprendre l'effet de l'augmentation du niveau d'intégration (la variable « x ») sur le revenu (la variable « y ») pour la période 1994-2003. Le coefficient de corrélation ( $R^2$ ) de 0,9838 indique que l'équation «  $y = -4,3278x^3 + 12,798x^2 - 10,878x + 3,425$  » permet d'expliquer à 98 % la relation entre le niveau d'intégration et les revenus. La statistique F étant égale à 103,84 avec une valeur p (Sigma) inférieure à 0,000, montre que le modèle est globalement significatif. Un test de Student (t) effectué sur le coefficient d'actifs tangibles, étant égal à 10,19 avec une valeur p (Sigma) inférieure à 0,000, confirme la significativité de cette variable dans le modèle. Selon la figure 22, une augmentation du niveau d'intégration engendre une augmentation croissante puis un déclin du niveau des revenus.

**Figure 22 : Effet du niveau d'intégration sur les revenus**



Le nombre d'employés que comptent les grandes firmes pharmaceutiques est aussi un indicateur du niveau d'intégration (voir le tableau 35). L'augmentation annuelle du nombre d'employés a été estimée à 6,45 % pour l'ensemble des firmes dont les données étaient disponibles. Encore une fois, la firme Pfizer domine le groupe avec une augmentation annuelle de 13,9 % de ses effectifs.

**Tableau 35 : Nombre d'employés par firme, 1994-2003**

	An/Cie	Pfizer	Novartis	Merck	BMS	Abbott	Wyeth	Eli Lilly	Sch. P.
<b>Nombre d'employés</b>	<b>2003</b>	122 000	78 541	63 200	44 000	72 200	52 385	46 100	30 500
	<b>2002</b>	98 000	72 877	77 300	44 000	71 819	52 762	43 700	30 500
	<b>2001</b>	90 000	71 116	78 100	46 000	71 426	52 289	41 100	29 800
	<b>2000</b>	90 000	67 653	69 300	44 000	60 571	48 036	35 700	28 100
	<b>1999</b>	50 900	81 854	57 300	54 500	57 100	51 656	31 300	26 500
	<b>1998</b>	46 400	82 449	57 300	54 700	56 236	52 984	29 800	25 100
	<b>1997</b>	49 200	87 239	53 800	53 600	54 487	60 523	31 100	22 700
	<b>1996</b>	46 500	116 178	49 100	51 200	52 817	59 747	29 200	20 600
	<b>1995</b>	43 800		45 200	49 140	50 241	64 712	26 800	17 800
	<b>1994</b>	40 500		47 500	45 121	49 464	74 759	24 900	16 200

Une analyse de corrélation du total des revenus et du nombre d'employés que comptaient les firmes indique que l'augmentation du nombre d'employés est fortement liée à l'augmentation des revenus (coefficient de corrélation de 0,96). Cependant, les firmes Novartis, Wyeth et Bristol-Myers-Squibb se démarquent du groupe par de faibles corrélations entre la valeur de leurs revenus et le nombre d'employés. Les augmentations annuelles des revenus de ces trois firmes paraissent moins liées aux variations de leur nombre d'employés respectif (voir tableau 36). Le coefficient de corrélation de 0,994 de Pfizer confirme, encore une fois, son haut niveau d'intégration.

**Tableau 36 : Coefficients de corrélation des revenus et des employés**

Pfizer	Novartis	Merck	BMS	Abbott	Wyeth	Eli Lilly	Sch. P.
0,994	0,636	0,941	0,008	0,972	0,729	0,918	0,944

#### Impact de la diversification, de l'intégration et du risque sur les taux de succès

Cette section vise à comprendre l'effet combiné de la variation des niveaux d'intégration, de diversification et de risque (ci-après nommés « niveaux stratégiques ») sur les taux de succès de la filière de développement. Selon les résultats présentés précédemment l'augmentation des niveaux stratégiques a une influence négative sur les revenus des grandes firmes. L'analyse de l'impact des niveaux stratégiques, en lien avec les taux de succès, devrait permettre d'expliquer pourquoi ces indicateurs ont une influence négative sur les revenus.

Les variations annuelles des taux de succès, ainsi que les indices annuels des indicateurs stratégiques, qui sont présentés précédemment, ont servi afin de procéder à une régression

non linéaire multiple. Cette régression a permis d'obtenir une équation polynomiale cubique<sup>9</sup> (de troisième ordre), ainsi :

$$Y = 2,9716 + -6,2333*X1^1 + 0,7434*X2^1 + -0,4334*X3^1 + 5,7232*X1^2 + 0,6080*X2^2 + -0,3147*X3^2 + -1,6522*X1^3 + 0,1916*X2^3 + 0,1017*X3^3$$

Étant donnée la complexité de cette fonction mathématique, il est difficile d'expliquer l'impact de chacune des variables indépendantes sur la variable dépendante. Cependant, le coefficient de corrélation de 0,99 obtenu lors de l'analyse de régression montre que les variables indépendantes permettent d'expliquer à 99 % les variations annuelles du taux de succès. Ainsi, étant donné ce résultat, cette fonction polynomiale sera utilisée pour la modélisation quantitative. Les différentes simulations pourront permettre de montrer l'effet d'une variation des niveaux stratégiques sur les taux de succès.

#### Tableau sommaire

Cette section se termine avec la présentation d'un tableau résumant les principaux résultats de l'analyse des données historiques (voir le tableau 37). Selon ce tableau, le revenu total des 14 grandes firmes pharmaceutiques a augmenté en moyenne de 11,23 % par année depuis 1994. Tel que vu dans la littérature (IMS, 2003), l'analyse des données indique que les grandes firmes pharmaceutiques ont augmenté leur part de marché de 1994 à 2000. Malgré un taux de croissance annuel moyen de revenus supérieurs à l'industrie (+3,32 %), les grandes firmes auraient cependant perdu des parts de marché depuis la fin de l'an 2000. En 2003, les 14 grandes firmes représentaient 60 % des parts de marché, une diminution de 12 % par rapport à l'an 2000.

---

<sup>9</sup> Chacun des éléments s'est vu attribuer un symbole. Ainsi la variable dépendante, « Y », représente la variation des taux de succès alors que les trois variables indépendantes « X1 », « X2 » et « X3 » représentent, respectivement, l'indice d'intégration, l'indice de diversification et l'indice de risque.

**Tableau 37 : Sommaire des indicateurs de performance des firmes, 1994-2003**

	Revenus	Industrie	Parts	Marketing	Mark/Rev	CT	CT/Rev	R&D	R&D/Rev	Profits	Profit/Rev	Équip.
<b>2003</b>	293 937 018	492 000 000	59,74%	95 915 435	32,63%	230 996 022	78,59%	41 452 319	14,10%	47 369 670	16,12%	109 773 665
<b>2002</b>	290 723 116	430 000 000	67,61%	85 616 160	29,45%	223 335 040	76,82%	37 136 040	12,77%	48 253 854	16,60%	93 941 969
<b>2001</b>	266 709 070	392 000 000	68,04%	80 237 611	30,08%	206 488 808	77,42%	33 068 002	12,40%	47 289 204	17,73%	85 870 945
<b>2000</b>	255 037 992	354 000 000	72,04%	79 892 912	31,33%	196 738 847	77,14%	32 706 922	12,82%	41 923 705	16,44%	81 777 227
<b>1999</b>	221 963 481	337 000 000	65,86%	68 475 142	30,85%	174 916 681	78,80%	26 356 543	11,87%	33 522 741	15,10%	79 218 376
<b>1998</b>	199 147 999	307 000 000	64,87%	60 310 434	30,28%	154 865 787	77,76%	23 545 337	11,82%	34 730 196	17,44%	71 591 709
<b>1997</b>	184 573 431	298 000 000	61,94%	56 355 724	30,53%	146 548 790	79,40%	21 623 763	11,72%	23 598 292	12,79%	68 291 465
<b>1996</b>	182 494 356	292 000 000	62,50%	53 988 360	29,58%	148 683 155	81,47%	20 782 083	11,39%	27 260 386	14,94%	70 637 036
<b>1995</b>	136 214 793	270 000 000	50,45%	42 512 604	31,21%	106 458 521	78,15%	16 100 433	11,82%	22 335 288	16,40%	53 193 451
<b>1994</b>	112 821 063	248 000 000	45,49%	35 149 038	31,15%	88 499 276	78,44%	13 010 482	11,53%	17 777 417	15,76%	50 808 780
<b>Taux</b>	<b>11,23%</b>	<b>7,91%</b>	-	<b>11,80%</b>	-	<b>11,25%</b>	-	<b>13,74%</b>	-	<b>11,50%</b>	-	<b>8,94%</b>
<b>Moy.</b>	-	-	<b>62,68%</b>	-	<b>30,72%</b>	-	<b>78,26%</b>	-	<b>12,40%</b>	-	<b>16,05%</b>	-

L'augmentation du pourcentage moyen des ventes en marketing n'aura pas permis aux grandes firmes de redresser les parts de marché en 2003. Il apparaît également que les augmentations annuelles du taux de réinvestissement des ventes en R-D n'ont pas permis de maintenir les parts de marché ces dernières années. En 1994, les grandes firmes investissaient en moyenne 11,53 % de leurs ventes en R-D contrairement à 14,10 % en 2003. Le taux de réinvestissement en R-D à cru en moyenne de 13,74 % par année pour cette période. Malgré ces hausses, les données montrent que les firmes ont tout de même réussi à maintenir leurs coûts totaux (CT) stables, voire même légèrement inférieurs à la moyenne en 2000, 2001 et 2002. On note aussi que les coûts totaux ont augmenté sensiblement au même taux annuel que les revenus.

La baisse du nombre d'approbations annuelles des grandes firmes ne semble pas avoir eu d'impact sur les profits à court ou moyen terme. Les firmes ont généré des marges de profits supérieures à la moyenne de 1998 à 2003. Malgré d'importantes pertes en parts de marché, les grandes firmes ont tout de même enregistré une rentabilité commerciale de plus de 16 % en 2003.

L'analyse des données confirme la baisse de la productivité, une augmentation du coût moyen annuel et la hausse de la valeur des F-A des grandes firmes pharmaceutiques depuis 1994. On remarque aussi une hausse du niveau de risque des projets, de la diversification des portefeuilles de recherche et du niveau d'intégration des grandes firmes pour la période à

l'étude. L'analyse montre également une baisse des taux de succès de la filière de développement des firmes étudiées.

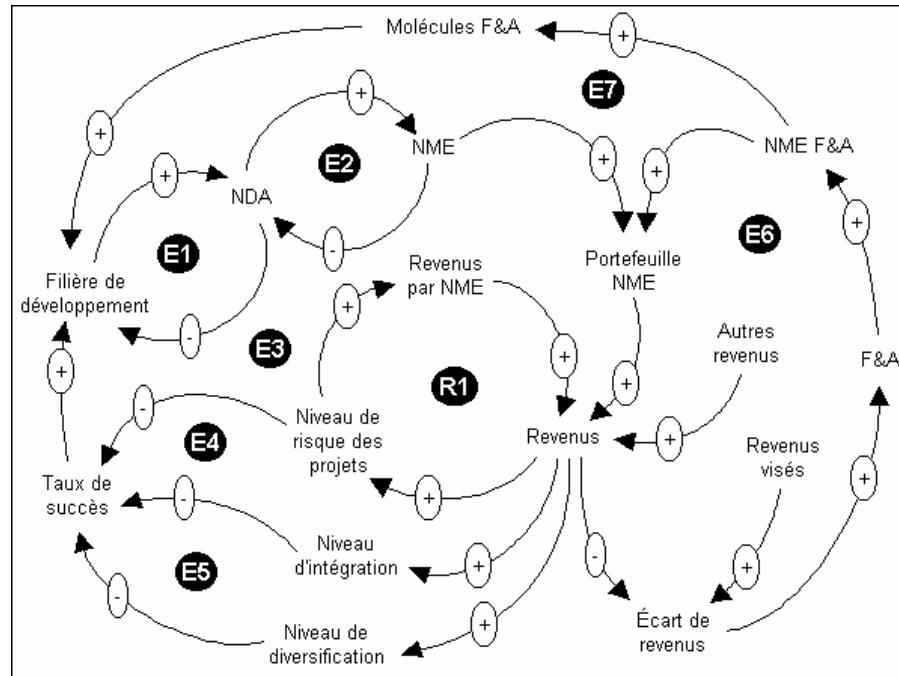
### **4.3 MODÉLISATION QUALITATIVE**

Cette section présente une théorie systémique (l'hypothèse dynamique) des principaux éléments qui forment et documentent la problématique à l'étude. Comme mentionné au chapitre 3, il a été choisi de concevoir un modèle conceptuel, prenant la forme d'un diagramme d'influence, pour exposer cette théorie systémique. Ce diagramme vise essentiellement à démontrer les influences et les boucles de rétroaction qui lient les différents éléments du système. Un diagramme d'influence est construit de manière itérative. Ainsi, le diagramme présenté dans cette section ne constitue pas la modélisation initialement créée. La première représentation qualitative était plus détaillée et comportait un plus grand nombre d'éléments. Celle-ci ne visait pas à démontrer spécifiquement la problématique étudiée, mais plutôt à identifier les liens, selon une vision de la réalité, entre les processus de fabrication et de commercialisation des médicaments (ce diagramme est présenté à l'appendice C). Le diagramme final a été ajusté et modifié pour représenter la structure du modèle de simulation (modélisation quantitative niveaux-taux).

#### **4.3.1 Le diagramme d'influence**

Le diagramme d'influence est présenté à la figure 23. Il comprend 16 éléments (variables) liés par 23 influences polarisées (positives ou négatives). Le diagramme comprend également huit boucles de rétroaction, dont une seule de renforcement (boucle positive) et sept d'équilibrage (boucles négatives). Le diagramme est expliqué en présentant successivement chacune des boucles de rétroaction. La description du diagramme débute par la présentation de la boucle de rétroaction de renforcement, puis des boucles de rétroaction d'équilibrage.

**Figure 23 : Diagramme d'influence**



La boucle de rétroaction de renforcement « R1 » comprend trois éléments : « Revenus », « Niveau de risque des projets » et « Revenus par NME ». Selon cette boucle, une augmentation des revenus (« Revenus ») engendre une hausse du niveau de risque des projets (« Niveau de risque des projets »), puis du revenu moyen par NME (« Revenus par NME »). Cette augmentation des revenus par NME vient ensuite accroître les revenus des firmes (« Revenus »). La boucle de rétroaction d'équilibrage « E1 » comprend deux éléments : « Filière de développement » et « NDA ». La variable « Filière de développement » représente tous les projets en cours de développement dans le pipeline de production alors que la variable « NDA » représente le nombre de NME en cours d'approbation par la FDA. Une augmentation du nombre de projets dans la filière de développement engendre une augmentation du nombre de projets en cours d'approbation. Inversement, une augmentation du nombre de projets en cours d'approbation crée une diminution du nombre de projets dans la filière de développement. La boucle de rétroaction d'équilibrage « E2 » comporte également deux éléments : « NDA » et « NME ». La variable « NME » indique le nombre de molécules approuvées par la FDA. Une augmentation du nombre de demandes

d'approbations (« NDA ») engendre une augmentation du nombre d'approbations (NME). Inversement, une augmentation du nombre d'approbations crée une diminution du nombre de projets à approuver.

Les boucles de rétroaction d'équilibrage « E3 », « E4 » et « E5 » comportent chacune sept éléments, dont six sont identiques : « Taux de succès », « Filière de développement », « NDA », « NME », « Portefeuille NME » et « Revenus ». La variable « Taux de succès » représente le taux de succès moyen (le pourcentage des intrants qui deviendront des extrants) pour l'ensemble des étapes de la filière de développement. La variable « Portefeuille NME » indique le nombre de NME détenu dans le portefeuille de produits des firmes. Les variables, « Niveau de risque des projets », « Niveau d'intégration » et « Niveau de diversification », complètent chacune des trois boucles de rétroaction. La variable « Niveau d'intégration » est un indice moyen de la valeur des actifs tangibles. Plus les firmes détiennent d'actifs tangibles, plus elles sont intégrées. La variable « Niveau de diversification » est un indice moyen du nombre de classes thérapeutiques sur lesquelles œuvrent les firmes. Plus les firmes travaillent sur des classes thérapeutiques variées, plus elles sont diversifiées. Ainsi, plus les firmes génèrent de revenus, plus elles travaillent sur des projets comportant un haut niveau de risque (« Niveau de risque des projets »), plus elles sont intégrées (« Niveau d'intégration ») et plus elles sont diversifiées (« Niveau de diversification »). Les augmentations de ces trois variables engendrent des diminutions du taux de succès (« Taux de succès »). Les baisses des taux de succès créent alors des diminutions du nombre de projets dans la filière de développement (« Filière de développement »). Ceci fait diminuer les demandes d'approbations (« NDA ») et le nombre d'approbations (« NME »). Les firmes obtenant moins d'approbations, elles constatent une baisse du nombre de NME dans leur portefeuille de produits. Dans l'optique où la baisse du nombre d'approbation n'est pas compensée par une hausse équivalente du revenu moyen par NME (« Revenus par NME »), les firmes génèrent moins de revenus qu'à la période précédente.

La boucle de rétroaction d'équilibrage « E6 » comprend cinq éléments : « Revenus » et « Écart de revenus », « F-A », « NME F-A » et « Portefeuille NME ». La variable « Écart de revenus » représente l'écart entre les revenus et l'objectif de revenus des firmes. La variable

« F-A » indique le nombre de F-A effectuées par les firmes. La variable « NME F-A » représente le nombre de NME obtenues lors de ces transactions. Ainsi, afin de combler un écart de revenus, les firmes procèdent à des F-A et acquièrent un nombre suffisant de NME, qui s'ajoute au portefeuille de produit, pour combler l'écart de revenus.

La boucle de rétroaction d'équilibrage « E7 » est un prolongement de la boucle précédente. Cette boucle comprend les neuf éléments suivants : « Filière de développement », « NDA », « NME », « Portefeuille NME », « Revenus », « Écart de revenus », « F-A », « NME F-A » et « Molécules F-A ». La variable « Molécules F-A » représente le nombre moyen de molécules en développement obtenues en relation au nombre de NME acquises. Lorsque les revenus des firmes sont inférieurs aux revenus projetés, celles-ci s'engagent dans des F-A afin d'acquérir un nombre de NME permettant de générer suffisamment de revenus pour combler l'écart constaté. Lors de ces F-A, les firmes obtiennent également des molécules en développement (« Molécules F-A »). Selon leur niveau respectif de développement, ces molécules sont alors ajoutées aux différentes étapes de la filière de développement des firmes. Une fois leur développement achevé, les molécules ayant franchi les différentes étapes du pipeline de recherche avec succès sont ajoutées au portefeuille de produits (« Portefeuille NME »).

#### **4.4 MODÉLISATION QUANTITATIVE**

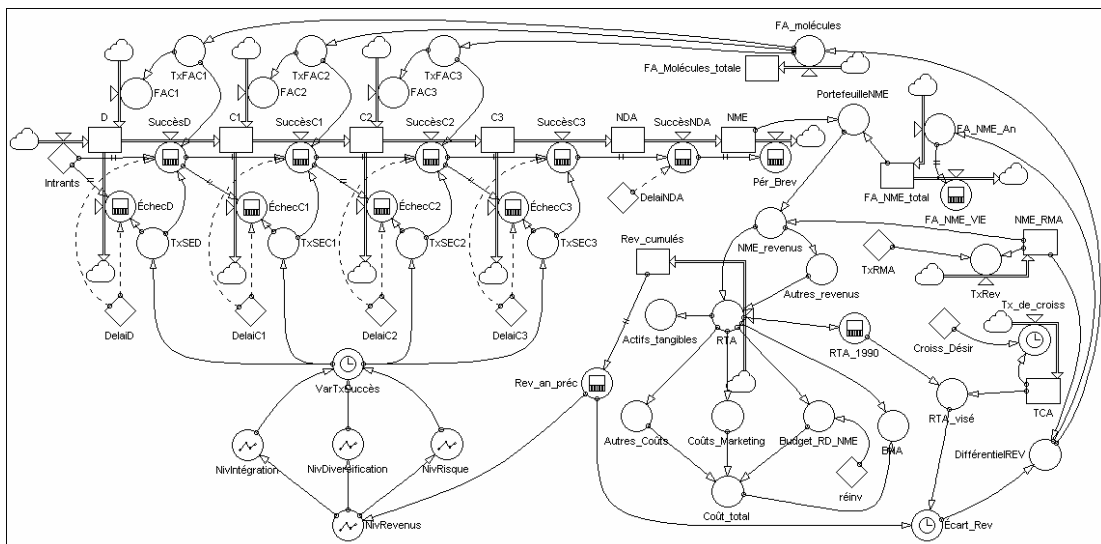
Cette section a pour objectif d'exposer et d'expliquer la modélisation quantitative de la filière de développement et des indicateurs stratégiques, économiques et financiers des 14 grandes firmes à l'étude. Afin de minimiser le niveau de complexité, et ainsi faciliter la compréhension, cette section débute par une brève présentation du modèle dans son ensemble. Cette présentation permet de fournir une vue d'ensemble de la modélisation proposée. Suite à ceci, le modèle est présenté en quatre sections distinctes, afin d'expliquer chacune des variables et les liens qui les unissent. La description détaillée du modèle vise à montrer la fonction, l'utilité et la pertinence de chacune des variables que comporte la modélisation.

#### 4.4.1 Le diagramme niveaux-taux : survol

Le diagramme niveaux-taux montre les relations quantitatives périodiques entre les variables qui composent le système de production type des grandes firmes de recherche pharmaceutique à l'étude (voir la figure 24). Cette modélisation débute à la période 1990 et se termine à la période 2003 (14 périodes), une période de simulation équivaut à une année dans la réalité. Les valeurs initiales et les résultats du modèle tiennent compte de l'ensemble des firmes de l'échantillon. Un dictionnaire des variables du modèle (voir l'appendice A) et un tableau des équations et des valeurs initiales (voir l'appendice B) ont été créés afin de décrire la nature exacte de chacune des variables du modèle. Les équations ont été jointes à l'appendice B dans le but d'alléger le texte et ainsi de rendre la description du modèle informatique plus conviviale.

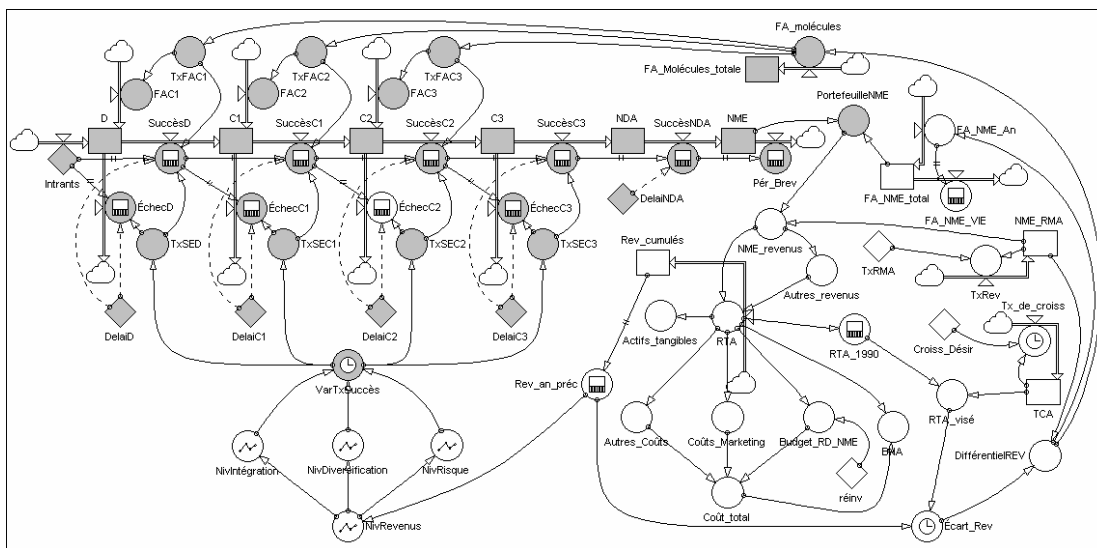
La modélisation quantitative (le diagramme niveaux-taux) est composée de 65 éléments, dont 11 variables de niveaux (rectangles), 45 variables auxiliaires (cercles) et 9 constantes (carrés inclinés). Le diagramme comporte également 80 liens causaux (flèches liant les variables auxiliaires, les constantes et les niveaux) et 20 flux de données (flèches liées aux variables de niveaux). La figure 24 permet d'obtenir une vue d'ensemble de la modélisation.

**Figure 24 : Diagramme niveaux-taux de la filière de développement et des indicateurs**



La figure 25 permet d'identifier deux groupes d'éléments centraux au modèle. La partie de gauche regroupe les variables (en gris) qui constituent la filière de développement (la chaîne de production des médicaments) alors que celle de droite rassemble les variables servant d'indicateurs stratégiques, économiques et financiers.

**Figure 25 : Diagramme niveaux-taux selon les deux principaux groupes d'éléments**



Le diagramme niveaux-taux inclut les mêmes éléments (temps de développement et étapes de fabrication) qui ont été présentés à la figure 7 du chapitre 2. Cependant, pour le diagramme niveaux-taux, les quatre phases de développement de la période de découverte présentées à la figure 7 ont été regroupées sous une seule variable. Ce changement est apporté parce qu'il est reconnu que les grandes firmes pharmaceutiques s'intéressent majoritairement à acquérir les projets qui ont franchi la période de la découverte. De plus, il n'a pas été possible d'obtenir les taux de succès associés à chacune de ces phases. En plus d'inclure sensiblement les mêmes éléments que la filière de développement décrite au chapitre 2, le diagramme prend en compte les taux de succès, les achats de molécules et les niveaux d'intégration, de diversification et de risque des 14 grandes firmes.

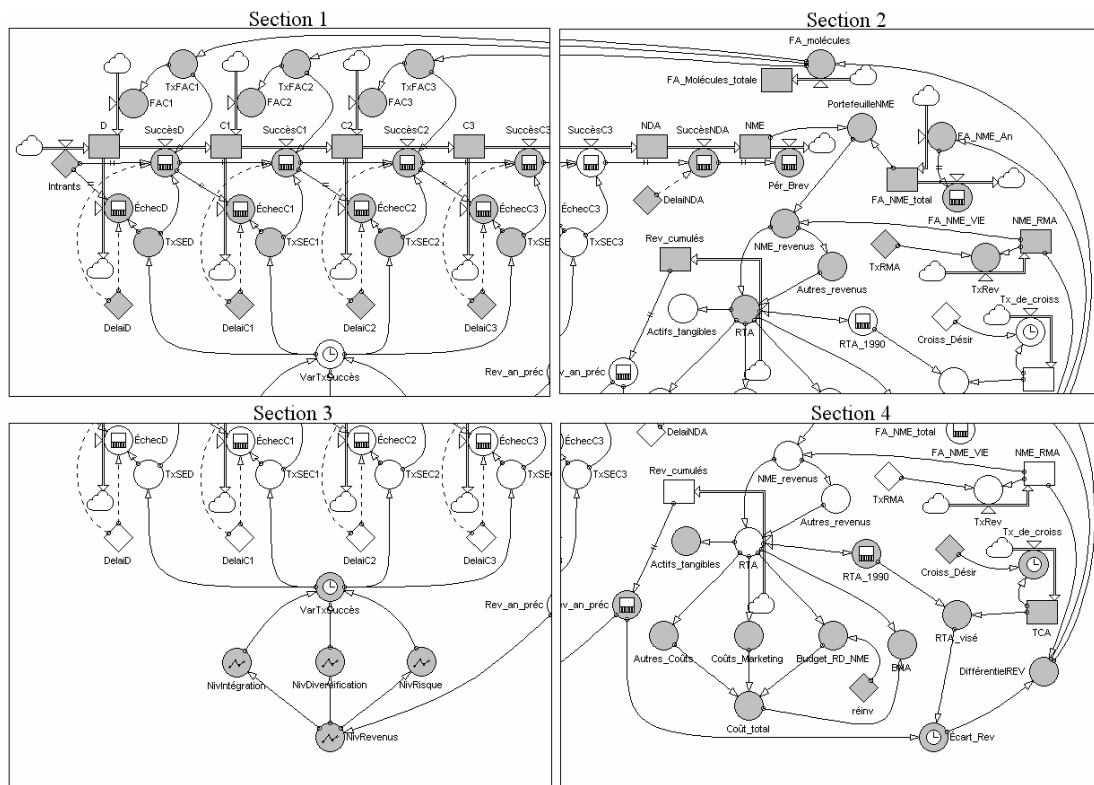
La prochaine section montre comment les éléments de la filière de développement interagissent entre eux et comment ils affectent les indicateurs stratégiques, économiques et

financiers du modèle. La modélisation étant dynamique, la rétroaction explique comment ces indicateurs viennent à leur tour influencer l'état du système.

#### 4.4.2 Le diagramme niveaux-taux : détails

Dans cette section chacun des éléments du système est décrit. Le diagramme a été divisé en quatre sections afin de présenter des figures suffisamment détaillées pour situer clairement chacune des variables et leurs influences respectives. À la figure 26, des variables sont répétées dans plus d'une section. Ceci a été fait dans le but de repérer plus facilement les variables, leurs liens et leurs positions respectives dans le diagramme. Seules les variables en gris sont expliquées à chacune des sections proposées (les variables en blanc sont répétées dans une ou plusieurs sections).

**Figure 26 : Diagramme niveaux-taux divisé en quatre sous-sections**



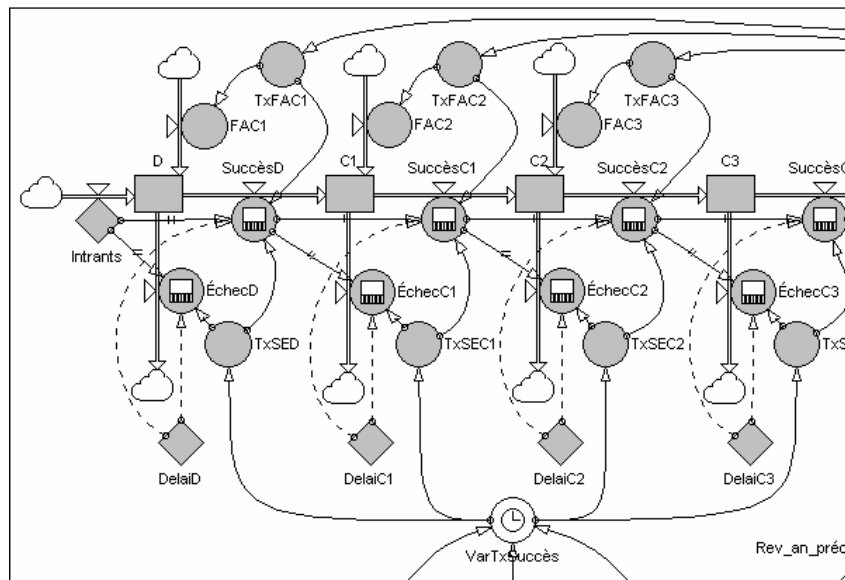
\*Les variables en blanc sont répétées dans d'autres sous-sections

### Sous-section 1 : La filière de développement

La description détaillée du modèle débute par la partie qui représente la filière de développement des médicaments (voir la figure 27). La logique (la démarche) unissant les six premières variables de l'étape de la découverte (qui sont décrites au prochain paragraphe) est la même pour les variables des étapes de développement des médicaments qui sont décrites subséquemment.

Durant la période de découverte, les chercheurs étudient des milliers de molécules pour finalement ne conserver que les plus prometteuses : les têtes de séries (la constante « Intrants »). À la section 2.2.1 de la revue de la littérature et des concepts, il a été noté qu'il faut compter près de quatre ans (donc quatre périodes de simulation) pour évaluer ces têtes de séries et qu'en moyenne seulement un dixième de 1 % (0,0001) de celles-ci atteignent les essais cliniques. À la figure 27, la variable de niveau « D » indique le nombre périodique (par année) d'intrants étudié lors de la phase de la découverte (étant donné la nature de la variable « Intrants », un nombre constant de têtes de séries est ajouté périodiquement).

**Figure 27 : Diagramme niveaux-taux : sous-section 1**



\*Les variables en blanc sont répétées dans d'autres sous-sections

La variable auxiliaire « TxSED », qui représente le taux de succès (par exemple ; un dixième de 1 %), vient influencer les variables de taux d'échec (« ÉchecD » ; qui est égal à un dixième de 1 % moins un) et de taux de succès (« SuccèsD » ; qui est égal à un dixième de 1 %). Ce sont ces deux dernières variables qui contrôlent le débit des têtes de séries vers l'échec ou le succès. En cas d'échec, les têtes de séries rejetées sont éliminées du système (via le petit nuage au bout du flux de données sortant de la variable de niveau « D »). En cas de succès, les molécules sont redirigées vers la phase de développement suivante (dans ce cas-ci, vers la variable de niveau « C1 », qui représente les essais cliniques de phase I). Les variables de taux « ÉchecD » et « SuccèsD » peuvent être comparées à des valves qui permettent de contrôler, par exemple, le débit et la direction de l'eau dans un aqueduc. La variable « DelaisD » (une constante) sert à appliquer le délai associé à la période de découverte, donc à indiquer aux variables « ÉchecD » et « SuccèsD » (les valves) de conserver les têtes de séries dans la variable de niveau « D » pour le temps désiré, pour ensuite les filtrer aux taux appliqués une fois le délai expiré. Une fonction a été ajoutée à tous les taux de succès et d'échecs (les valves). Ceci permet au logiciel de suivre le cheminement des têtes de séries dans la filière de développement, d'y appliquer les délais respectifs selon leur période d'entrée et de les évacuer du système à un moment choisi. Cette fonction est représentée par un symbole à l'intérieur des variables (les valves) ressemblant à une disquette informatique (*floppy disk*). Il est possible de consulter les équations (fonctions) et les valeurs d'entrées des variables du modèle à l'appendice B.

Les molécules, ayant franchi avec succès la période de la découverte, sont redirigées vers la première étape des essais cliniques (la variable de niveau « C1 »). À cette étape, ainsi qu'aux étapes suivantes, ces molécules suivent le même processus qu'à l'étape précédente. Le délai associé à la première phase des essais cliniques (la variable « DelaiC1 ») vient influencer la durée du transit des molécules dans la variable de niveau « C1 ». Les taux de succès (la variable « SuccèsC1 ») et d'échec (la variable « ÉchecC1 ») retiennent les molécules dans la variable de niveau « C1 » pour le temps désiré (selon la variable « DelaiC1 »), pour ensuite les filtrer (les multiplier) au taux appliqué (selon la variable « TxSEC1 ») une fois le délai expiré. Les têtes de séries rejetées sont éliminées du système (via le petit nuage au bout du flux de données sortant de la variable de niveau « C1 »). Celles ayant franchi cette première

étape des essais cliniques avec succès sont redirigées vers la phase de développement suivante (dans ce cas-ci vers la variable de niveau « C2 », qui représente les essais cliniques de phase II). Le processus est le même pour les deux dernières phases des essais cliniques. Les molécules transitent dans les variables de niveaux pour un temps qui est contrôlé par les variables auxiliaires de délais. Une fois les délais expirés, les molécules sont alors soumises à des taux de succès et d'échec (des filtres ou des valves). Les molécules conservées sont redirigées vers la phase de développement suivante. Celles qui échouent sont éliminées du système (via les petits nuages au bout des flux de données sortant des variables de niveaux).

Il a été expliqué comment les têtes de séries (molécules) franchissent chacune des étapes du processus de fabrication dans le modèle de simulation. Il sera maintenant décrit pourquoi et comment certaines molécules s'ajoutent à différentes étapes de la filière de développement via les variables situées au-dessus des variables de niveau de la figure 27. Les grandes firmes de recherche pharmaceutique effectuent périodiquement des F-A en vue d'acquérir des têtes de séries (de possibles futurs nouveaux médicaments) et de nouveaux médicaments. Les variables de taux « FAC1 », « FAC2 » et « FAC3 » représentent les molécules en développement acquises par les firmes de l'échantillon lors des F-A. À la prochaine section (section 2), il est expliqué comment les firmes procèdent à l'acquisition de ces têtes de série. À ce stade-ci, il est important de savoir que, selon le modèle, les firmes font l'acquisition de têtes de séries par blocs<sup>10</sup>. La fonction des variables « TxFAC1 », « TxFAC2 » et « TxFAC3 » permet de trier ces blocs de molécules par niveau de développement, selon des taux prédéterminés, pour ensuite les rediriger vers les variables de taux, qui elles les ajouteront aux différentes étapes (niveaux de développement) du pipeline de recherche.

En observant la figure 27, on remarque que les têtes de séries provenant des F-A ne sont pas ajoutées aux variables de la filière de développement auxquelles elles sont associées. Par exemple, les têtes de séries de la première étape des essais cliniques « FAC1 » entrent dans la filière de développement à l'étape de la découverte via la variable de niveau « D ». L'ajout des têtes de série externes (acquises via les F-A) à la filière de développement de la modélisation est techniquement complexe. Pour cette raison, seul le résultat engendré par la

---

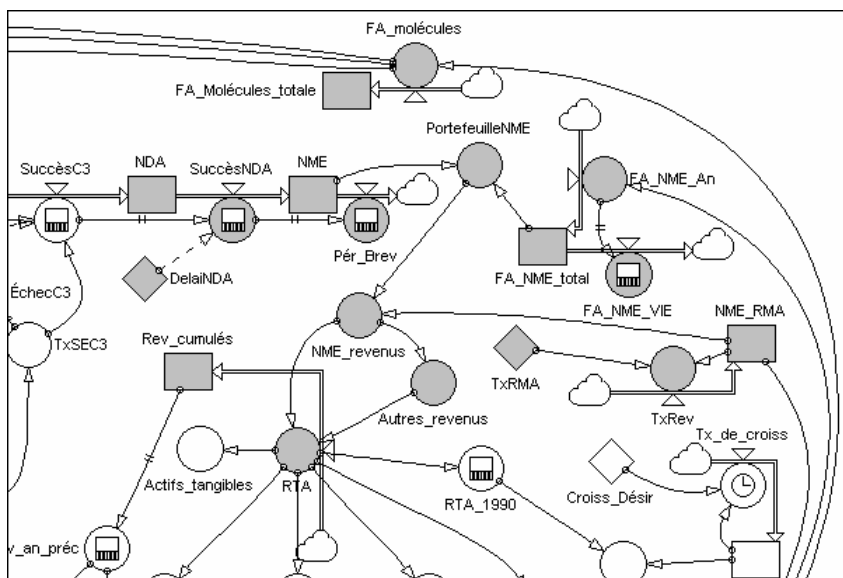
<sup>10</sup> Un bloc de têtes de séries représente plusieurs molécules dont le niveau de développement varie.

modélisation et non le moyen technique d'y arriver est détaillé. Prenons l'exemple de l'entrée d'une tête de série « FACI » à la filière de développement via la variable de niveau « D ». Lorsque la tête de série (« FACI ») entre dans le niveau « D » elle ne subit pas le délai associé à la période de découverte (« DelaiD ») ni même son taux de succès (« SuccèsD »). Du niveau « D », elle est redirigée au niveau « C1 ». Ainsi, malgré le fait que le diagramme indique l'entrée des têtes de séries aux périodes précédentes, les têtes de séries externes se dirigent malgré tout aux étapes correspondantes.

### Sous-section 2 : Suite de la filière de développement

La modélisation concernant les différentes étapes de la filière de développement a été expliquée à la section précédente. Il a été montré comment les têtes de série (les intrants) franchissent successivement chacune des étapes du processus et comment les blocs de molécules obtenues lors des F-A s'intègrent dans le pipeline de développement. Dans cette section, la dernière étape liée à la filière de développement est exposée. Ensuite, certains indicateurs de revenus et de F-A qui apparaissent à la figure 28 seront expliqués.

**Figure 28 : Diagramme niveaux-taux : sous-section 2**



\*Les variables en blanc sont répétées dans d'autres sous-sections

Une fois que les molécules ont franchi la dernière étape des essais cliniques, les firmes doivent soumettre une demande d'approbation (*New Drug Application* ou NDA) à la FDA. Il a été expliqué à la section 2.2.2 de la revue de la littérature et des concepts qu'il faut compter en moyenne deux ans de révision pour qu'une firme obtienne l'approbation de commercialiser un nouveau médicament. Selon le modèle, les molécules qui franchissent avec succès la Phase III des essais cliniques sont redirigées vers le niveau « NDA ». Elles transitent dans cette variable de niveau jusqu'au moment où le délai d'étude (« DelaiNDA ») de la demande expire. Dès lors, la variable de taux « SuccèsNDA » libère les molécules (maintenant des NME) et leur permet l'accès à la variable de niveau « NME ». Les molécules récemment approuvées transitent dans cette variable de niveau jusqu'au moment où la variable de taux « Pér\_Brev » les évacue du système (via le petit nuage au bout du flux de données sortant de la variable « NME »).

Il a été vu à la section 1.2 qu'un brevet d'invention est d'une durée de vingt ans. Aussi, il a été mentionné qu'il était possible pour les firmes pharmaceutiques de prolonger la durée d'un brevet d'une période équivalente à celle encourue par la FDA pour approuver un médicament. Le modèle prévoit un temps de développement moyen de dix ans ainsi que deux ans de révision avant l'approbation. Ceci implique donc une protection intellectuelle moyenne équivalente à dix ans par nouvelle approbation. Ainsi, dans le modèle, la variable de taux « Pér\_Brev » libère automatiquement les NME de la variable de niveau « NME » dix ans après leur entrée respective. Grâce au lien unissant les variables, l'information contenue dans la variable de niveau « NME » est automatiquement reportée dans la variable « PortefeuilleNME ». Deux autres groupes de variables seront expliqués avant de revenir à la variable « PortefeuilleNME ».

Les variables « FA\_molécules\_totales », « FA\_molécules », « FA\_NME\_An », « FA\_NME\_total » et « FA\_NME\_Vie » seront maintenant décrites. Toutes ces variables sont liées, d'une façon ou d'une autre, à la variable « DifférentielREV » sont expliquées à la sous-section 4. Pour l'instant, il est important de retenir que le nombre de NME obtenues via les F-A est engendré par la variable « DifférentielREV » de la sous-section 4. La variable de taux « FA\_molécules » permet de déterminer combien de molécules (par blocs) sont injectées

dans la filière de développement en fonction du nombre périodique de NME obtenues via les F-A. La variable de niveau « FA\_molécules\_totales » permet pour sa part de déterminer périodiquement le nombre total de molécules obtenues via les F-A depuis le début de la simulation. Il a été expliqué lors de la revue de la littérature et des concepts que les variables de niveau agissent comme des accumulateurs d'information. La variable de taux « FA\_NME\_An » vient indiquer périodiquement combien de NME sont obtenus via les F-A (NME externes), cette information est ensuite dirigée à la variable de niveau « FA\_NME\_total ». Celle-ci, étant une variable de niveau, elle cumule l'information qui lui est acheminée jusqu'au moment où la variable « FA\_NME\_Vie » lui indique de la relâcher et de l'évacuer du système (via le petit nuage au bout du flux de données sortant de la variable de niveau « FA\_NME\_total »). La durée de vie moyenne des NME externes a été estimée à 5 ans, la moitié de la durée de vie moyenne d'une NME découverte et fabriquée à l'interne. La durée de vie des NME provenant des F-A est inférieure à celle des NME fabriquées à l'interne puisque qu'il est considéré que l'acquisition de ces médicaments est effectuée en moyenne 5 ans après la date initiale de sa commercialisation.

Trois variables permettant d'obtenir le revenu moyen annuel généré par NME sont maintenant introduites. La constante « TxRMA » est une variable qui indique le taux annuel moyen historique d'augmentation des revenus par médicament (un taux qui a été estimé lors de l'analyse des données). Cette constante est multipliée par la variable de niveau « NME\_RMA » via la variable de taux « TxRev ». Le résultat de cette équation est alors transféré à la variable de niveau « NME\_RMA » et ajouté à la valeur initiale. Le résultat de cette opération permet d'obtenir le revenu moyen annuel par NME.

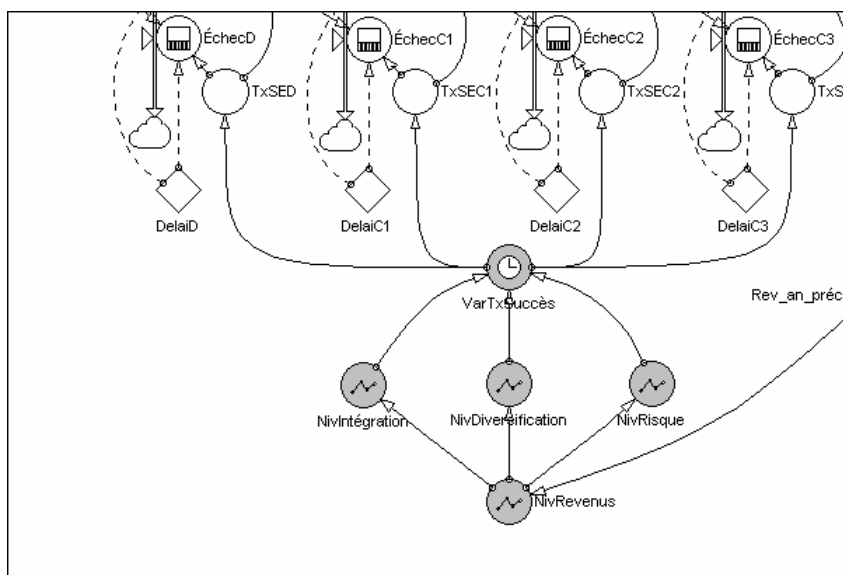
Revenons maintenant à la variable « PortefeuilleNME ». Cette variable auxiliaire additionne les informations contenues dans les deux variables de niveau « NME » et « FA\_NME\_total ». La somme de ces deux variables de niveau permet d'obtenir le nombre de NME faisant partie du portefeuille de produits des firmes. Cette information est ensuite utilisée pour déterminer les revenus totaux qu'engendrent les NME du portefeuille de produits. La variable auxiliaire « NME\_revenus » permet d'obtenir le revenu total généré par les NME en multipliant le revenu moyen par NME (la variable de niveau « NME\_RMA ») au nombre de NME

présentes dans le portefeuille de produits (la variable auxiliaire « PortefeuilleNME »). La variable auxiliaire « Autres\_revenus » a été obtenue en multipliant l'information contenue dans la variable « NME\_revenus » à un taux périodique moyen qui a été estimé lors de l'analyse des données. L'addition de l'information contenue dans la variable « NME\_revenus » à celle de la variable « Autres\_revenus » permet d'obtenir le revenu total annuel (la variable « RTA »). La variable de niveau « Rev\_cumulés » cumule, quant à elle, les revenus contenus dans la variable auxiliaire « RTA » depuis le début de la simulation. Ces deux dernières variables sont d'une grande importance. À la sous-section 4, il sera expliqué comment ces deux variables de revenus permettent d'obtenir plusieurs indicateurs économiques et financiers.

### Sous-section 3 : Les indicateurs stratégiques

Lors de la section précédente, la dernière étape associée à la filière de développement a été décrite. Les variables relatives aux F-A et aux revenus engendrés par les produits des firmes ont également été expliquées. Dans cette section, les cinq variables suivantes : « NivRevenus », « NivDiversification », « NivIntégration », « NivRisque » et « VarTxSuccès » seront introduites (voir la figure 29).

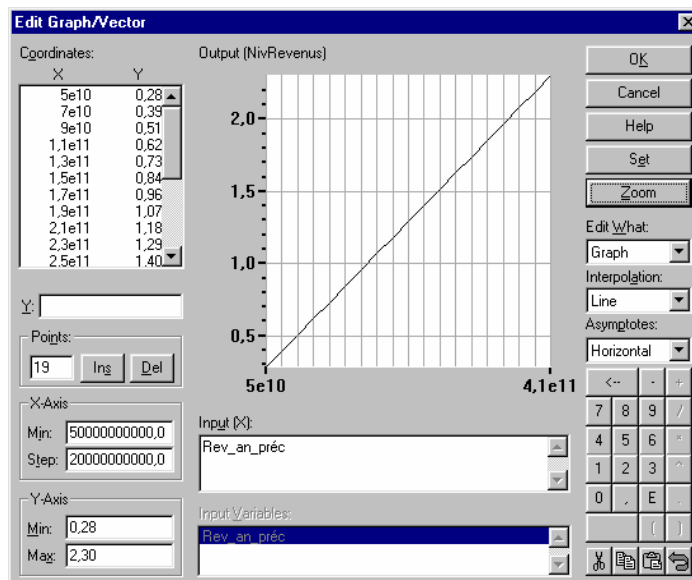
**Figure 29 : Diagramme niveaux-taux : sous-section 3**



\*Les variables en blanc sont répétées dans d'autres sous-sections

Ces cinq variables dépendent, directement ou indirectement, de la variable « Rev\_an\_préc ». Cette variable sera expliquée à la sous-section 4. À ce stade-ci, il est important de retenir que la variable auxiliaire « Rev\_an\_préc » permet de récupérer le montant des revenus totaux de la période (année) de simulation précédente. À la figure 29, quatre des cinq variables auxiliaires arborent un symbole indiquant la présence de graphes. Des fonctions de graphes ont été ajoutées aux variables afin d'associer les niveaux périodiques d'intégration, de risque et de diversification aux revenus périodiques correspondants. L'objectif ici était de créer des indicateurs qui permettent d'estimer le niveau de diversification, d'intégration et de risque en relation au niveau de revenus des firmes. Les courbes qui sont présentées aux figures 30, 31 et 32 ont été obtenues des régressions présentées à la section 4.2.3 et 4.2.5 de l'analyse des données.

**Figure 30 : Fonction graphe de la variable « NivRevenus »**

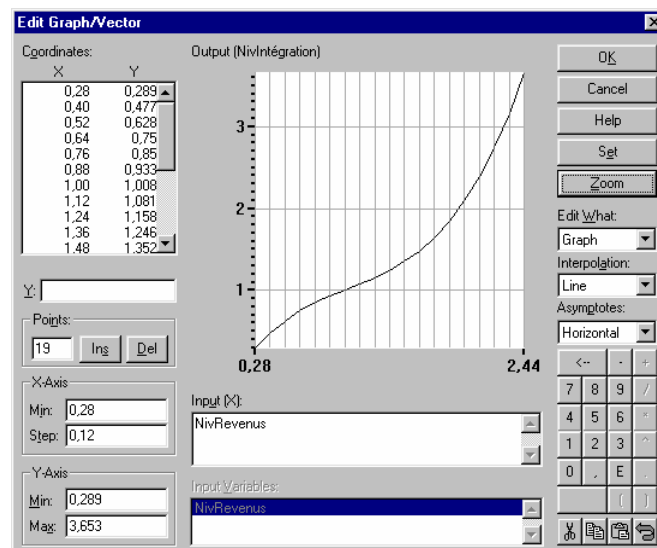


La fonction de la variable auxiliaire « NivRevenus » est de transformer l'information contenue dans la variable « Rev\_an\_préc » (input) en un indice de revenus (output). Ainsi, pour chaque niveau de revenu, la variable « NivRevenus » vient lui associer un indice (voir la figure 30). L'utilisation d'indices normalisés est une pratique courante dans le calibrage des modèles en dynamique des systèmes. Ceci permet de rendre la modélisation générique, donc

de permettre son fonctionnement malgré de possibles changements aux paramètres (Serman, 2000). La figure 30, montrant une relation linéaire, permet de s'assurer qu'une augmentation des revenus engendre une augmentation équivalente de l'indice de revenus.

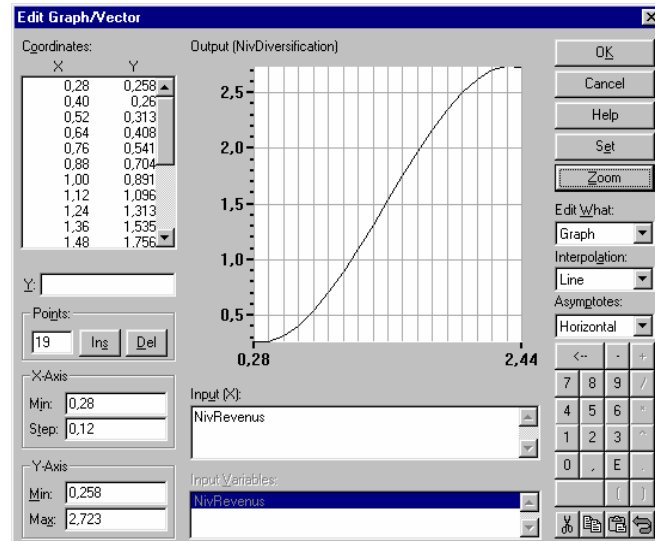
L'indice (ou le niveau) de revenus obtenus via la variable « NivRevenus » est ensuite utilisé pour déterminer les niveaux d'intégration, de diversification et de risque respectifs des firmes. La variable « NivIntégration » met en relation les indices (ou les niveaux) d'intégration et de revenus (voir la figure 31). Selon la figure 31, une augmentation du niveau de revenus (axe des abscisses) engendre une augmentation croissante, mais variable du niveau d'intégration (axe des ordonnées).

**Figure 31 : Fonction graphe de la variable « NivIntégration »**



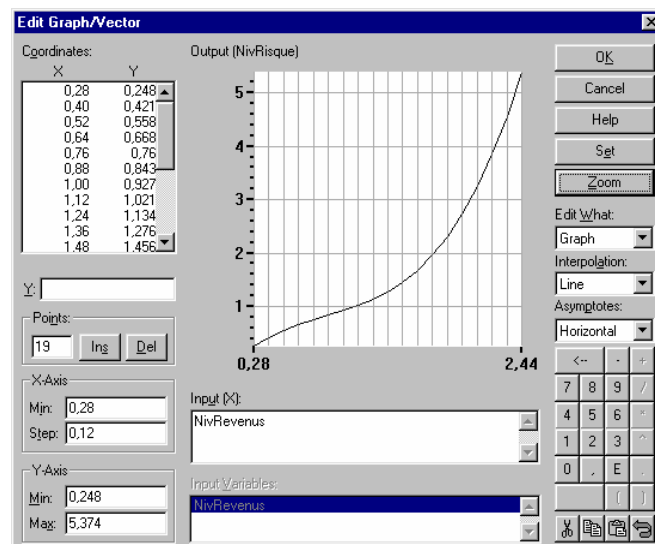
La variable « NivDiversification » met en relation les indices (ou les niveaux) de diversification et les indices de revenus (voir la figure 32). Selon la figure 32, une augmentation du niveau de revenus (axe des abscisses) engendre une augmentation croissante, puis décroissante du niveau de diversification (axe des ordonnées).

**Figure 32 : Fonction graphe de la variable « NivDiversification »**



La variable « NivRisque » met en relation les indices (ou les niveaux) de risque et de revenus (voir la figure 33). Selon la figure 33, une augmentation du niveau de revenus (axe des abscisses) engendre une augmentation croissante, mais variable du niveau de risque (axe des ordonnées). Il a été montré à la section 4.2.4 de l'analyse des données comment ces indices ont été déterminés.

**Figure 33 : Fonction graphe de la variable « NivRisque »**



Les résultats des graphes contenus dans les variables « NivDiversification », « NivIntégration », et « NivRisque » permettent d'obtenir une variation du taux de succès. Cette variation (la variable « VarTxSuccès ») est obtenue via une équation polynomiale cubique (de troisième ordre) déterminée par la régression non linéaire multiple présentée à la section 4.2.5. Une fonction de temps ajoutée à la variable (voir le symbole d'horloge dans la variable « VarTxSuccès ») permet d'enclencher l'effet de cette variable sur le système à la période désirée. Les raisons motivant ceci seront exposées au chapitre 5 lors de l'analyse du comportement général du modèle. Au moment jugé opportun, les variations périodiques du taux de succès sont automatiquement multipliées au taux de succès initial de chacune des étapes de la filière de développement. Une variation de ces variables vient automatiquement modifier le nombre de molécules dans la filière de développement.

#### Sous-section 4 : Les indicateurs économiques et financiers

Lors de la section précédente, il a été expliqué comment le niveau de revenu périodique permet de déterminer les niveaux de revenus, d'intégration, de diversification et de risque. Il a aussi été expliqué comment ces différents niveaux viennent influencer les taux de succès à chacune des étapes de la filière de développement. Dans cette quatrième section, il est expliqué comment les revenus annuels permettent de créer des indicateurs économiques et financiers (voir la figure 34). Aussi, il est démontré comment le niveau de ces indicateurs vient influencer le comportement stratégique des firmes, et ainsi l'état du système. Les variables expliquées dans cette section sont liées, directement ou indirectement, à la variable « RTA » qui indique le revenu total par période de simulation. Débutons avec la variable « Rev\_an\_préc » qui est liée à la variable de niveau « Rev\_cumulés ». La variable « Rev\_an\_préc » inclut une fonction permettant de récupérer le revenu annuel enregistré à la période de simulation précédente. Cette variable influence deux autres variables : « NivRevenus » et « Écart\_Rev ». La variable « NivRevenus » a été définie lors de la section précédente. Un groupe de variables servant à déterminer l'objectif de croissance annuel des revenus sera expliqué avant de revenir à la variable « Écart\_Rev ».



revenus de la période précédente, les firmes s'engagent alors dans des F-A afin d'acquérir des NME et des molécules en développement qui permettent de combler immédiatement la différence de revenu entre les deux périodes visées. Dans le cas contraire, si les revenus de l'année précédente surpassent les revenus visés, aucune F-A n'est effectuée. La fonction de la variable « Différentiel\_Rev » est de déterminer le nombre de NME à acquérir qui permet de combler la différence de revenu enregistrée à la variable « Écart\_Rev ». Pour ce faire, la variable « Différentiel\_Rev » détermine le ratio de l'information contenue dans les variables « Écart\_Rev » et « NME\_RMA ». Tel que souligné à la sous-section 2, cette dernière variable indique le revenu moyen périodique par NME. Ainsi, le manque de revenus à gagner, divisé par le revenu moyen périodique par nouveau médicament, permet d'obtenir le nombre de NME à acquérir. Les NME obtenues sont alors dirigées vers la variable « FA\_NME\_An » pour ensuite se retrouver dans le portefeuille de produits des firmes (la variable « PortefeuilleNME »).

Le dernier groupe de variables comprend des indicateurs statiques n'ayant aucune influence sur l'état du système. Ce groupe comporte les variables suivantes : « Actifs\_tangibles », « Autres\_coûts », « Coûts\_Marketing », « Budget\_RD\_NME », « réinv », « Coût\_total » et « BNA ». Ces éléments ont été ajoutés au modèle afin de permettre d'illustrer les impacts économiques et financiers qu'engendrent les différents scénarios présentés au chapitre 5. Toutes ces variables sont influencées, directement ou indirectement, par la variable « RTA » indiquant le revenu total périodique. Les variables « Actifs\_tangibles », « Autres\_coûts », « Coûts\_Marketing », « Budget\_RD\_NME » et « réinv » sont obtenues en multipliant le revenu total périodique par les taux correspondants. Ceux-ci ont été estimés à partir de la base de données et ils ont été présentés à la section traitant de l'analyse des données. La variable « Coût\_total » est obtenue par la somme des coûts de marketing, de R-D de NME et des autres coûts. La variable « BNA », indiquant le bénéfice net périodique, a été obtenue par la différence entre les revenus totaux périodiques (« RTA ») et les coûts totaux périodiques (« Coût\_total »).

#### **4.5 CALIBRAGE DU MODELE DE SIMULATION**

Le diagramme niveaux-taux a été calibré afin de représenter le comportement et les résultats observés des firmes étudiées pour la période de 1994 à 2003. La simulation débute à la période 1968 et se termine à la période 2003, sa durée totale est de 36 périodes. La simulation débute à la période 1968 afin que le modèle soit en équilibre à la période 1990. Pour que le modèle soit en équilibre, la simulation démarre en neutralisant tous les effets de rétroaction et en conservant tous les éléments constants pour le nombre total d'années permettant de compléter deux cycles de production. Donc, malgré le fait que la simulation débute à la période 1968, seuls les résultats des périodes ultérieures à 1990 peuvent être considérés lors de l'analyse.

Les valeurs initiales (variables d'entrée) des variables de la modélisation quantitative sont majoritairement issues de l'analyse des données. Ainsi, seules les variables « FA\_NME\_An », « FA\_molécules », « TXFAC1 », « TXFAC2 » et « TXFAC3 » comportent des valeurs d'entrée qui ont été estimées, puis calibrées, pour obtenir un comportement similaire à celui observé lors de l'analyse des données historiques. À l'exception de ces cinq variables, tous les paramètres d'entrée des variables ont été calibrés selon les données historiques. Une évaluation du modèle de simulation est présentée à la section 5.2.

#### **4.6 SYNTHÈSE ET CONCLUSION**

Ce chapitre a présenté et analysé les données collectées dans le cadre de cette recherche. L'analyse a notamment permis de confirmer la hausse des investissements, l'augmentation des revenus, la chute du nombre d'approbations, l'augmentation des coûts moyens de production et les effets de la diversification, de l'intégration et du risque sur la productivité des grandes firmes étudiées. À la section suivante, le diagramme d'influence a été expliqué en détail. La modélisation qualitative a permis d'exposer l'influence de chacun des éléments sur l'état du système. Chaque lien causal, ainsi que les différentes boucles de rétroaction, unissant les variables ont été définis. Suite à ceci, la modélisation quantitative a été présentée. Dans cette section, chacun des éléments du système a été expliqué avec des liens concernant l'information présentée au chapitre concernant la revue de la littérature et des concepts. Lors

de la description du diagramme niveaux-taux, la fonction de chacune des variables et leurs impacts sur l'état du système ont été expliqués. Finalement, ce chapitre s'est terminé par une section traitant du calibrage du modèle de simulation. Dans cette section, il a été expliqué que la simulation a dû être démarrée à la période 1968 pour que le modèle soit en équilibre à la période 1990. La presque totalité des paramètres de départ des variables du modèle a été calibrée selon les données historiques.

## **CHAPITRE 5 : ANALYSE DES RÉSULTATS**

### **5.1 INTRODUCTION**

Ce chapitre débute par une section traitant de l'évaluation du modèle de simulation. C'est à partir de cette évaluation du modèle que le comportement du modèle informatique est présenté et analysé. Une analyse de quatre scénarios est présentée à la section suivante. Ces scénarios permettent de tester différents changements dans les paramètres du système et de proposer des recommandations quant à la voie à emprunter pour améliorer la productivité de la R-D. Ce chapitre se conclut par une section synthèse et une section où les réponses aux questions de recherche sont présentées.

### **5.2 ÉVALUATION ET ANALYSE DE LA MODÉLISATION**

#### **5.2.1 Introduction**

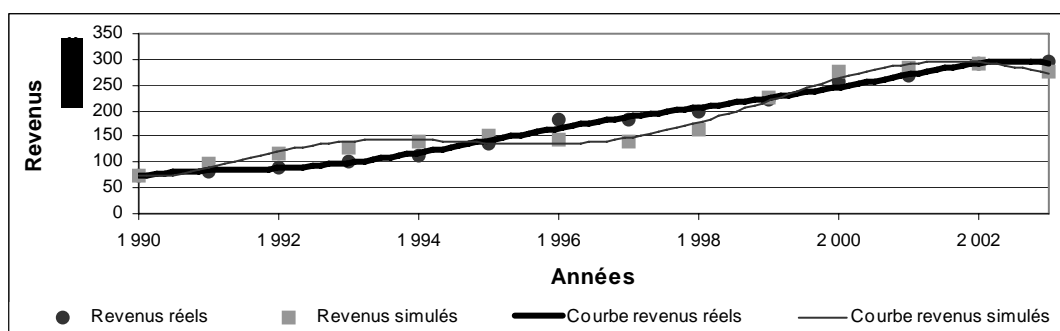
Dans cette section, les résultats de la simulation sont comparés aux données historiques. La comparaison des résultats (les données estimées) et des données historiques (les données réelles) vise à évaluer la qualité et la pertinence de la modélisation. C'est à partir de ces comparaisons que le comportement du modèle est expliqué. Seuls les éléments du modèle qui ont été jugés importants à la compréhension du phénomène à l'étude sont présentés. Voici la liste des éléments et leur ordre de présentation :

1. Les revenus réels et simulés
2. Les indices stratégiques réels et simulés
3. Les variations réelles et simulées des taux de succès
4. Les approbations réelles et simulées
5. Les molécules et les NME simulées obtenues via les F-A
6. Le portefeuille de produits réel et simulé
7. Les coûts réels et simulés
8. Les bénéfices nets réels et simulés

### 5.2.2 Les revenus réels et simulés

La figure 35 présente les revenus historiques des firmes et ceux générés par le modèle de simulation pour la période 1994-2003. Les courbes de tendances (des fonctions polynomiales de sixième ordre) indiquent que le modèle reproduit presque identiquement les niveaux de revenus annuels observés dans la réalité. Malgré de légères fluctuations, on constate que la courbe des revenus simulés suit une tendance similaire à la courbe des revenus réels.

**Figure 35 : Revenus réels et simulés, 1990-2003**



La courbe de tendance des revenus simulés, présentée à la figure 35, permet de visualiser l'effet de la structure du modèle sur le comportement dynamique du système étudié. Selon les différentes formes génériques de structures de comportement des systèmes qui ont été présentées lors de la revue de la littérature et des concepts, la modélisation présente une structure générique d'oscillations. Cette forme générique de comportement est le résultat de la combinaison des boucles de rétroactions de renforcement et d'équilibrage présentées lors de la description du diagramme d'influence. De plus amples explications à propos de la structure du système sont fournies à la section 5.2.7, traitant du portefeuille de produits réel et simulé.

### 5.2.3 Les indices stratégiques réels et simulés

Aux sections 4.2.3 et 4.2.5 de l'analyse des données, il a été expliqué comment les indicateurs stratégiques ont été transformés en indices. Le tableau 38 permet de comparer les indices stratégiques historiques et simulés. Selon ce tableau, les indices historiques (Revenus R, Intégration R, Diversification R et Risque R) sont comparables aux indices simulés

(Revenus E, Intégration E, Diversification E et Risque E). Ces différences entre les indices historiques et simulés peuvent être expliquées par les écarts entre les revenus réels et les revenus simulés.

**Tableau 38 : Indices stratégiques réels et simulés, 1990-2003**

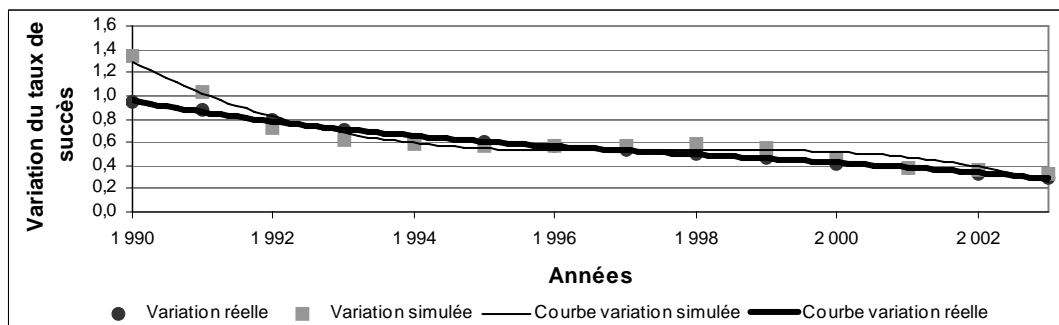
	Revenus R	Revenus E	Intégration R	Intégration E	Diversification R	Diversification E	Risque R	Risque E
1 990	0,4141	0,3346	0,5142	0,3746	0,2278	0,2589	0,4372	0,3268
1 991	0,4606	0,4026	0,5632	0,4803	0,2711	0,2611	0,4890	0,4240
1 992	0,5123	0,5478	0,6169	0,6563	0,3225	0,3350	0,5469	0,5835
1 993	0,5699	0,6608	0,6757	0,7674	0,3837	0,4311	0,6117	0,6840
1 994	0,6338	0,7312	0,7400	0,8260	0,4566	0,5090	0,6842	0,7379
1 995	0,7653	0,7925	0,7805	0,8725	0,5432	0,5851	0,7652	0,7825
1 996	1,0253	0,8407	1,0802	0,9058	0,6463	0,6506	0,8558	0,8158
1 997	1,0369	0,8025	1,0443	0,8794	0,9695	0,5988	0,9571	0,7894
1 998	1,1188	0,7752	1,0948	0,8605	1,2522	0,5617	1,0705	0,7705
1 999	1,2470	0,9136	1,2114	0,9540	1,4542	0,7564	1,1973	0,8665
2 000	1,4328	1,2675	1,2505	1,1782	1,6158	1,3639	1,3391	1,1665
2 001	1,4984	1,5532	1,3131	1,4319	1,7773	1,8860	1,4976	1,5945
2 002	1,6333	1,5980	1,4365	1,4809	1,8985	1,9655	1,6750	1,6793
2 003	1,6514	1,6362	1,6786	1,5319	2,1813	2,0294	1,8734	1,7684

Les effets pervers liés à l'augmentation des indices d'intégration, de diversification et de risque ont été présentés lors de la revue de la littérature. Il a notamment été expliqué qu'une augmentation de l'intégration, de la diversification et du risque engendre une baisse des taux de succès. La prochaine sous-section devrait permettre de montrer la chute des taux de succès et de comparer les résultats du modèle à la réalité.

#### 5.2.4 Les variations réelles et simulées des taux de succès

Les indices stratégiques ont une influence sur le taux de succès des firmes. Lors de l'analyse des données historiques, il a été expliqué qu'une augmentation de l'intégration, de la diversification et du risque crée une diminution des taux de succès. La chute des taux de succès a un impact sur la filière de développement, et par ricochet, sur les revenus des firmes. Plus les taux de succès sont bas, moins les firmes obtiennent de nouvelles approbations, et moins elles génèrent de revenus. La figure 36 permet de comparer les variations simulées des taux de succès historiques et les variations simulées.

**Figure 36 : Variations du taux de succès réelles et simulées, 1990-2003**

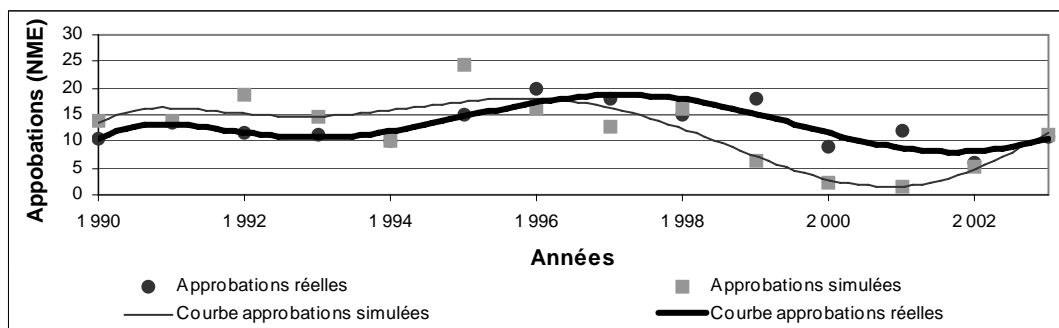


Encore une fois, selon les courbes de tendances, la modélisation permet d'obtenir un comportement très similaire à celui observé dans la réalité historique. Malgré une surestimation des taux de succès pour les périodes 1990 et 1991, les résultats de la modélisation permettent de visualiser la chute des taux de succès des dernières années. Une discussion de l'impact de la chute des taux de succès sur le nombre annuel de nouveaux médicaments (NME) approuvés est présentée à la prochaine sous-section.

### 5.2.5 Les approbations réelles et simulées

Le modèle de simulation permet de reproduire sensiblement le même nombre d'approbations annuelles qui sont observées dans la réalité. Comme montrées à la figure 37, malgré un léger décalage temporel, les courbes de tendances suivent des fluctuations similaires. Les écarts entre les résultats de la simulation et les données historiques proviennent de différentes sources. Il est difficile de calibrer le modèle de simulation afin de réduire ces écarts.

**Figure 37 : Approbations réelles simulées, 1990-2003**



Cette difficulté provient du fait que le modèle génère un comportement dynamique et que le nombre annuel de nouvelles approbations dépend de l'effet combiné de plusieurs variables. Comme il a été montré lors de la description du diagramme d'influence, le nombre de nouvelles approbations dépend principalement d'une seule variable : les taux de succès. Cependant, la valeur numérique de cette dernière variable dépend de plusieurs facteurs tels les niveaux d'intégration, de diversification et de risque, les revenus, le temps pour lequel un nouveau médicament est commercialisé, et finalement, les délais de développement. La difficulté de reproduire le nombre d'approbations annuelles provient également du fait que le modèle de simulation tient compte de délais de développement moyens, donc constants. En réalité, les taux de succès étant variables, une réduction des délais de fabrication devrait permettre aux grandes firmes de générer plus de revenus par nouvelle approbation. Or, dans un tel contexte, une hausse des revenus viendrait influencer les taux de succès et le nombre d'approbation pour les années suivantes. En utilisant des délais de développement moyens, le modèle de simulation est moins précis à court terme et ne permet pas de générer le même nombre de nouvelles d'approbations annuelles que les grandes firmes pharmaceutiques.

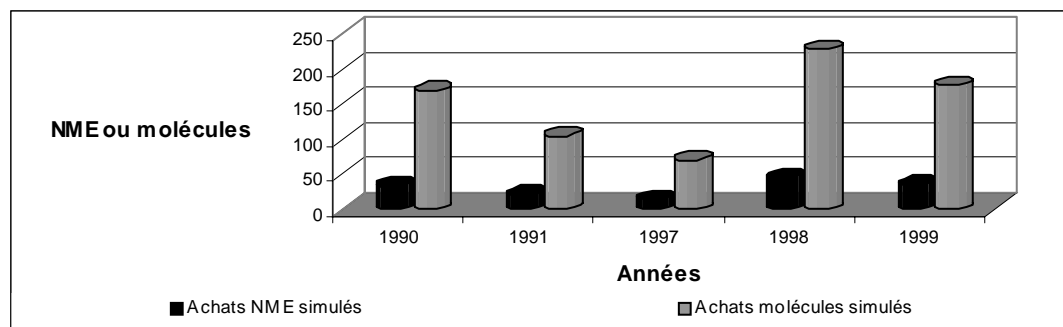
Cependant, le modèle de simulation permet tout de même de reproduire le comportement général observé dans la réalité. Malgré la chute des taux de succès, les firmes parviennent à obtenir un nombre d'approbations plus ou moins constant au fil des ans. Cette situation est causée par une augmentation du nombre d'intrants qui sont injectés périodiquement aux différentes étapes de la filière de développement. Sans ces ajouts, les firmes verraient le nombre d'approbations annuelles diminuées au même rythme que la baisse des taux de succès. Il sera question de ces ajouts de molécules à la prochaine sous-section.

#### **5.2.6 Les molécules et les NME simulées obtenues via les F-A**

La figure 38 présente le nombre de NME et de molécules obtenues par les firmes pour les années où des F-A sont effectuées. Selon le modèle, les acquisitions de NME visent principalement à combler l'écart périodique entre les revenus obtenus et les revenus visés. Ces acquisitions servent donc à générer une croissance des revenus d'opérations, malgré une baisse du nombre d'approbations (due à la chute des taux de succès) et l'expiration de plusieurs brevets. Les NME acquises, étant déjà commercialisées, viennent s'ajouter au

portefeuille de produits des firmes et ainsi engendrer des revenus supplémentaires. Les revenus générés par ces nouveaux produits viennent donc s'ajouter aux revenus des produits fabriqués par les firmes.

**Figure 38 : Acquisitions simulées de NME et de molécules, 1990-2003**



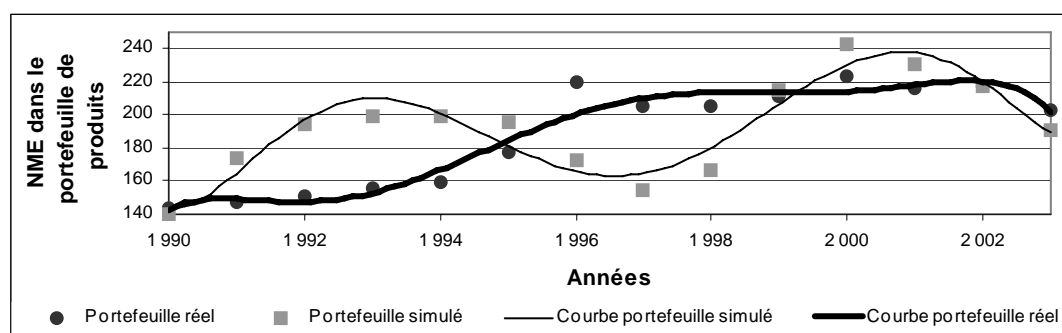
Les acquisitions de molécules en développement neutralisent l'effet de la baisse du taux de succès sur le nombre de projets dans le pipeline de recherche, donc incrémentent le nombre de projets en cours, et ainsi, maintiennent ou augmentent le nombre de nouvelles approbations futures. Les résultats de la modélisation sont en accord avec les éléments de la revue de la littérature selon lesquels les F-A sont un mécanisme permettant de générer de la croissance. La simulation indique des acquisitions de NME et de molécules pour les années de 1990 à 1991 et de 1997 à 1999. Une discussion de l'impact des acquisitions de NME et de molécules en développement est présentée à la prochaine sous-section.

### 5.2.7 Le portefeuille de produits réel et simulé

La figure 39 présente le portefeuille de produits réel et simulé des firmes. La courbe de tendance du portefeuille simulé permet de comprendre le comportement oscillatoire du système. Les fortes fluctuations de la courbe de tendance du portefeuille simulé proviennent, selon le modèle, que les firmes effectuent des acquisitions de NME et de molécules en développement de manière réactive. Dans la réalité, les firmes évaluent périodiquement les fluctuations futures de leur portefeuille de produits et procèdent à des F-A selon ces prévisions. Le modèle de simulation ne permet pas de faire de telles prévisions. Ainsi, le modèle de simulation réagit et apporte les correctifs (en procédant à l'acquisition de NME et

de molécules en développement via des F-A) seulement lorsque le nombre de produits dans le portefeuille est en déclin et que les revenus annuels générés n'atteignent pas l'objectif visé.

**Figure 39 : Portefeuille de produits réel et simulé, 1990-2003**



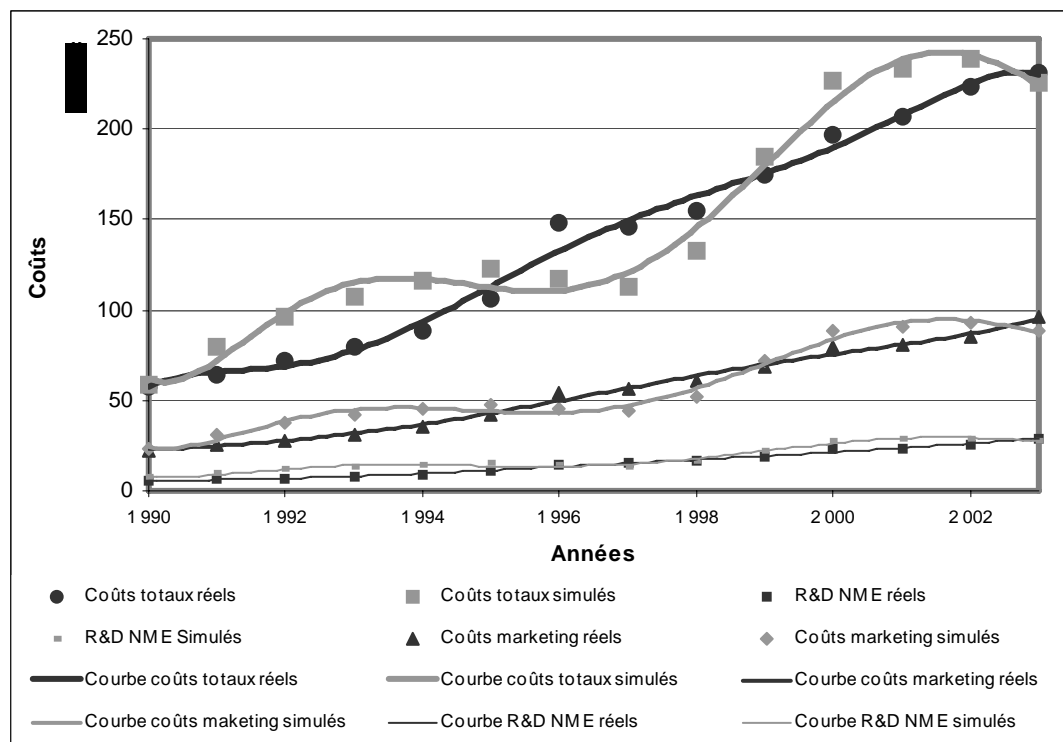
Aussi, le modèle est construit de façon à jumeler les acquisitions de molécules en développement et de NME. Le modèle ne permet pas de procéder individuellement à l'acquisition de molécules en développement. Des ajouts périodiques de molécules externes à la filière de développement diminueraient les fluctuations du volume de produits dans le portefeuille de recherche simulé. Finalement, les oscillations du portefeuille de produits simulé peuvent aussi être expliquées par le fait que le modèle de simulation ne comprend qu'une seule période par année et non pas 365 périodes (jours) comme dans la réalité. Malgré les fortes fluctuations du portefeuille de recherche simulé, le modèle de simulation permet tout de même de reproduire un comportement analogue à celui observé dans la réalité.

### 5.2.8 Les coûts réels et simulés

La figure 40 présente les coûts réels et simulés des firmes. Les courbes de tendances de la figure 40 indiquent que le modèle de simulation permet de reproduire les hausses de coûts observées dans la réalité. Les fortes fluctuations des courbes de tendances des coûts simulés proviennent de la structure dynamique du système. La figure 40 permet aussi de montrer le niveau d'augmentation des coûts de R-D, de marketing et des coûts totaux pour la période à l'étude. Le modèle ne permet pas d'identifier la provenance ou les raisons expliquant les différentes augmentations des coûts. Malgré ceci, l'augmentation des dépenses en R-D serait principalement attribuable à l'augmentation du nombre de projets sur lesquels travaillent les

grandes firmes. Étant donné la chute du taux de succès, les firmes doivent, année après année, tester plus de molécules pour espérer obtenir un nombre égal ou supérieur d'approbations. Ceci engendre nécessairement des hausses de coûts.

**Figure 40 : Coûts réels et simulés, 1990-2003**

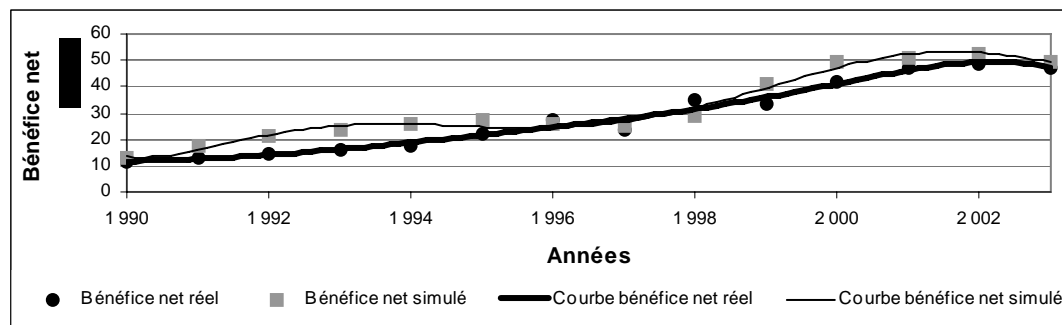


La figure 40 permet également de constater l'ampleur des dépenses en marketing. Obtenant moins d'approbations, les firmes dépensent plus en marketing pour ainsi tenter de tirer le maximum de revenus de leur portefeuille de produits. La prochaine sous-section présente l'analyse des bénéfices nets.

### 5.2.9 Les bénéfices nets réels et simulés

La figure 41 trace l'évolution des bénéfices nets pour la période à l'étude. Les courbes de tendances de la figure 41 indiquent que le modèle de simulation tend à légèrement surestimer les bénéfices nets. Malgré la surestimation du modèle, il apparaît que les bénéfices nets suivent, malgré tout, des tendances similaires.

**Figure 41 : Bénéfices nets réels et simulés, 1990-2003**



L'accroissement des bénéfices nets est engendré par l'augmentation du revenu moyen par médicament et par l'augmentation du volume du portefeuille de produits. Les augmentations du revenu moyen par médicament et des acquisitions de NME et de molécules en développement permettent aux firmes de diminuer l'impact de la chute du taux de succès et d'accroître leurs bénéfices nets annuels. Selon le modèle, les F-A permettent donc aux firmes d'augmenter leurs revenus et leurs bénéfices nets, malgré une baisse de la productivité.

### **5.3 ANALYSE DE SCÉNARIOS**

#### **5.3.1 Introduction**

Dans cette section, les résultats de quatre scénarios de simulation sont présentés et analysés. L'objectif est de déterminer et d'évaluer les impacts que peuvent avoir des changements de paramètres du modèle sur l'état du système et la productivité des grandes firmes pharmaceutiques. Deux options de variations sont présentées pour chacun des scénarios. Les résultats de ces options sont d'abord comparés aux résultats de la simulation initiale (au maintien du statu quo ou MSQ) pour ensuite être comparés entre eux. Les résultats des options sont évalués selon quatre indicateurs : 1) les revenus, 2) la variation des taux de succès, 3) le nombre d'approbations et 4) le nombre total de NME et de molécules acquises. Le scénario 1 s'intéresse à l'impact de la variation des délais de développement des médicaments, le scénario 2 examine l'impact de la variation des taux de succès de la filière de développement, le scénario 3 étudie une variation des délais de développement avec un taux de succès constant et le scénario 4 analyse la variation des indicateurs stratégiques. Les trois premiers scénarios visent principalement à expliquer le comportement du modèle selon

des variations apportées aux paramètres de la filière de développement. Le dernier scénario vise plutôt à permettre l'analyse et la projection des répercussions que peuvent avoir des changements de politiques ou de stratégies sur la productivité des firmes. Une augmentation de la productivité équivaut, toute chose étant égale par ailleurs, à une augmentation annuelle du nombre de nouvelles approbations obtenues par les grandes firmes de recherche pharmaceutique.

### **5.3.2 Scénario 1 : Variation des délais**

Le scénario 1 permet d'analyser l'impact d'une variation des délais de développement des médicaments sur la productivité des firmes et leur capacité à générer des revenus. Pour démontrer l'impact des délais sur l'état du système, les paramètres des variables de délais ont été modifiés selon deux options. La première option suggère une diminution des délais initiaux de 20 % alors que la deuxième propose une augmentation équivalente de ces délais. Les simulations de ces deux options ont été effectuées pour la période de 1990 à 2003, ceci afin d'être en mesure de comparer les résultats générés aux résultats du MSQ. Dans la section 2.2.3 de la revue de la littérature et des concepts, il a été expliqué que les nouveaux médicaments jouissent d'une protection intellectuelle d'une durée de 20 ans. Étant donné ceci, lors des simulations, la variation de la durée de la période de développement d'un médicament devrait faire varier le temps moyen restant à l'expiration d'un brevet, donc le nombre d'années restantes à la commercialisation d'un nouveau médicament.

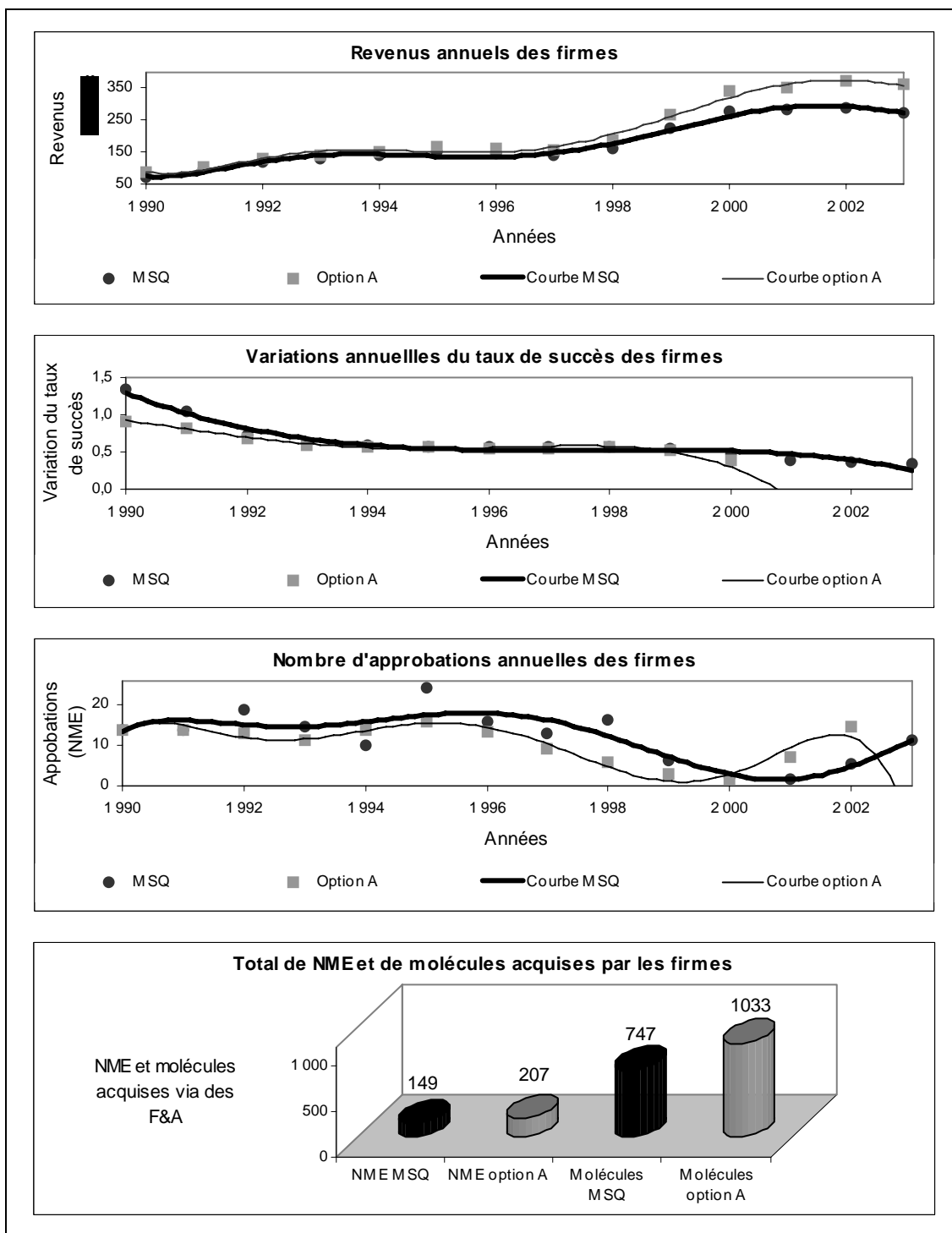
#### **A) Scénario 1 : Réduction des délais de 20 % (option A)**

Une réduction de 20 % des délais de R-D équivaut à réduire de deux ans le temps moyen consacré à la production d'un nouveau médicament (de 10 ans à 8 ans). Une réduction du délai de développement de 20 % devrait permettre d'augmenter proportionnellement le temps restant aux nouveaux médicaments brevetés à être commercialisés. Ceci devrait créer une augmentation des revenus par approbation. La figure 42 présente cette situation. La courbe de tendance des revenus de l'option A surpasse la courbe de tendance des revenus du MSQ. Par exemple, pour l'année 1990, le modèle génère des revenus de 72 milliards de dollars US selon le MSQ, comparativement à 86 milliards de dollars US lorsque les délais de R-D sont réduits.

En comparant les revenus générés par les deux options pour la durée de la simulation, on note qu'une réduction des délais de R-D de 20 % permettrait aux firmes d'accroître leurs revenus totaux de 19 %. Étant donné qu'une diminution des délais de développement permettrait d'augmenter les revenus, une amélioration des temps de développement devrait également permettre aux firmes d'être plus productives, et ainsi, de diminuer l'importance des F-A pour générer de la croissance. Les résultats de la simulation montrent une situation inverse. On remarque qu'une diminution des délais de développement engendre une diminution des taux de succès et du nombre d'approbations (voir les graphiques « Variations annuelles des taux de succès des firmes » et « Nombre d'approbations annuelles des firmes » à la figure 42). Ainsi, selon le MSQ, on constate une baisse moyenne annuelle des taux de succès de 38 %, comparativement à 52 % pour l'option A. Dans ce dernier cas, la chute moyenne est tellement importante que le taux de succès devient nul à l'année 2001. Dans l'optique où une telle situation se réaliserait, les firmes cesseraient d'effectuer de la R-D et se concentreraient uniquement à commercialiser de nouveaux médicaments.

L'accroissement de la chute des taux de succès viendrait diminuer le nombre d'approbations. Totalisant 168 approbations pour la période à l'étude selon le MSQ, puis 137 selon une réduction des délais, le nombre d'approbations des firmes diminuerait de 18 %. La diminution de taux de succès s'explique par l'effet de la hausse des revenus sur les indicateurs stratégiques des firmes. Cette situation est représentée par les variables des boucles E3, E4 et E5 du diagramme d'influence de la section 4.3. La diminution des délais engendre une augmentation des revenus, qui elle influence positivement les niveaux de diversification, d'intégration et de risque des firmes. L'augmentation des indicateurs stratégiques vient réduire les taux de succès, qui influencent négativement le nombre de nouvelles approbations. Confrontées à cette situation, les firmes procéderaient à plus de F-A afin d'obtenir plus de nouveaux médicaments et de molécules en développement pour atteindre les objectifs de croissance (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes » à la figure 42). Le modèle calcul une augmentation de 39 % du nombre total de NME et de molécules en développement acquises entre ces deux situations.

Figure 42 : Scénario 1 : résultats de l'option A

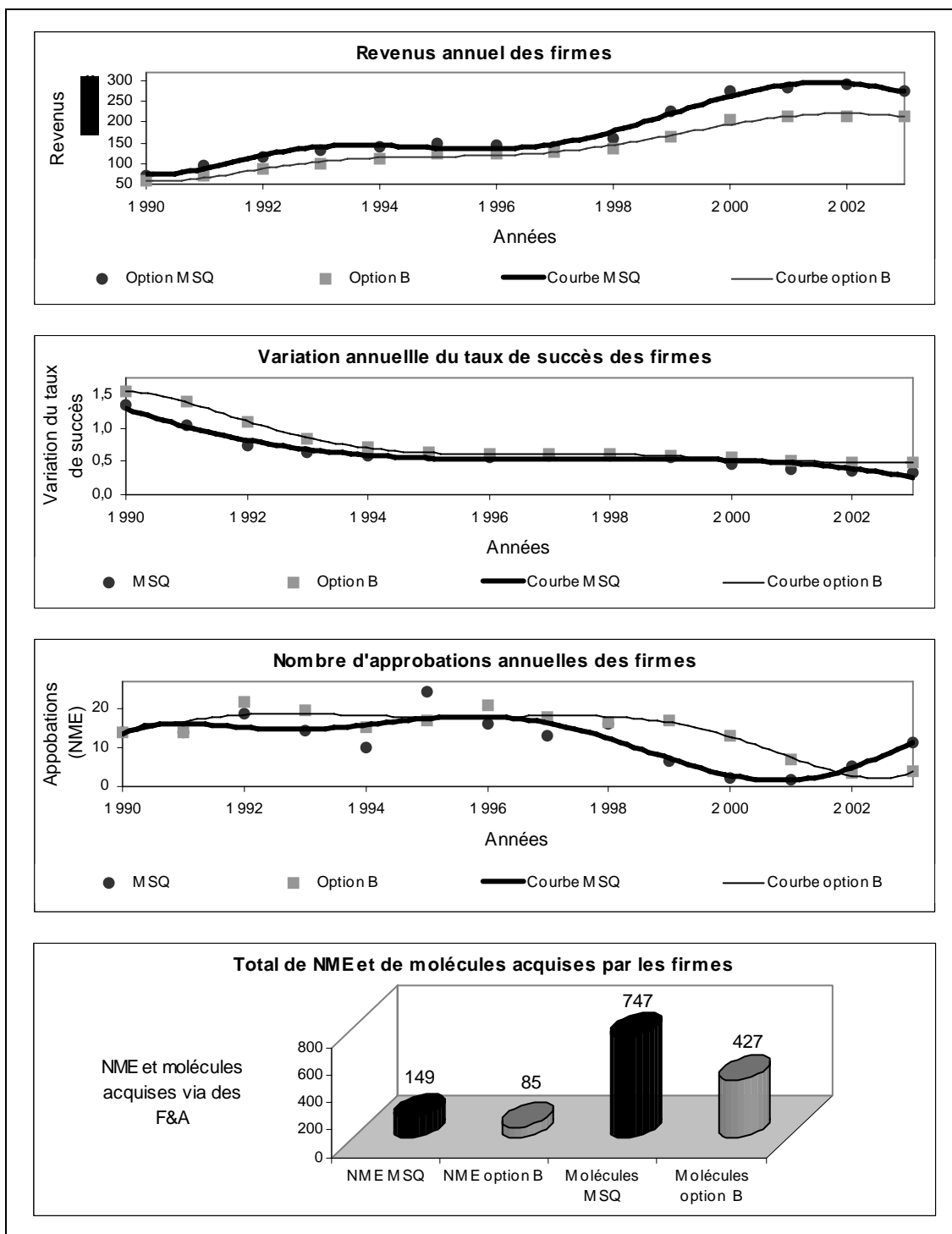


### B) Scénario 1 : Augmentation des délais de 20 % (option B)

Une augmentation de 20 % des délais de R-D équivaut à augmenter de deux ans le temps moyen consacré à la production d'un nouveau médicament (de 10 ans à 12 ans). L'augmentation des délais de développement de 20 % devrait raccourcir proportionnellement le temps restant aux nouveaux médicaments brevetés à être commercialisés. Ceci devrait créer une diminution des revenus par approbation. Les résultats de la modélisation permettent de reproduire et de confirmer cette situation (voir la figure 43). La courbe de tendance des revenus de l'option B est inférieure à la courbe de tendance des revenus du MSQ (voir le graphique « Revenus annuels des firmes »). Pour l'année 1990 par exemple, le MSQ génère des revenus de 72 milliards de dollars US comparativement à 58 milliards de dollars US pour l'option B. L'augmentation des délais de 20 % crée une diminution moyenne de 22 % du total des revenus des firmes pour la période de 1990 à 2003.

Malgré l'effet négatif d'une augmentation des délais de développement sur les revenus, on note qu'une augmentation des délais permettrait de maintenir un taux de succès supérieur au MSQ (voir le graphique « Variations annuelles des taux de succès des firmes ») et ainsi d'obtenir plus de nouvelles approbations (voir le graphique « Nombre d'approbations annuelles des firmes »). La diminution moyenne des taux de succès, estimée à 38 % lors du MSQ, serait maintenant réduite à 24 % selon l'option B. En définitive, une augmentation des délais de R-D de 20 % permettrait d'améliorer les taux de succès de 22 % annuellement. Cette amélioration des taux de succès permettrait d'accroître de 20 % le nombre de nouvelles approbations annuelles. Ainsi, au lieu d'obtenir 168 approbations pour la période de 1990 à 2003, les firmes en obtiendraient 201. Selon les simulations, la hausse du taux de succès, et par ricochet du nombre d'approbations, permettrait aux firmes de devoir procéder à moins de F-A pour atteindre les objectifs de croissance (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes »). En augmentant les délais de R-D, le nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules à acquérir, pour combler le manque de revenus à gagner, passerait respectivement de 149 à 85, puis de 747 à 427. Ces diminutions équivalent à une chute de 43 % du nombre de nouveaux médicaments et de molécules en développement acquises via des F-A.

Figure 43 : Scénario 1 : résultats de l'option B



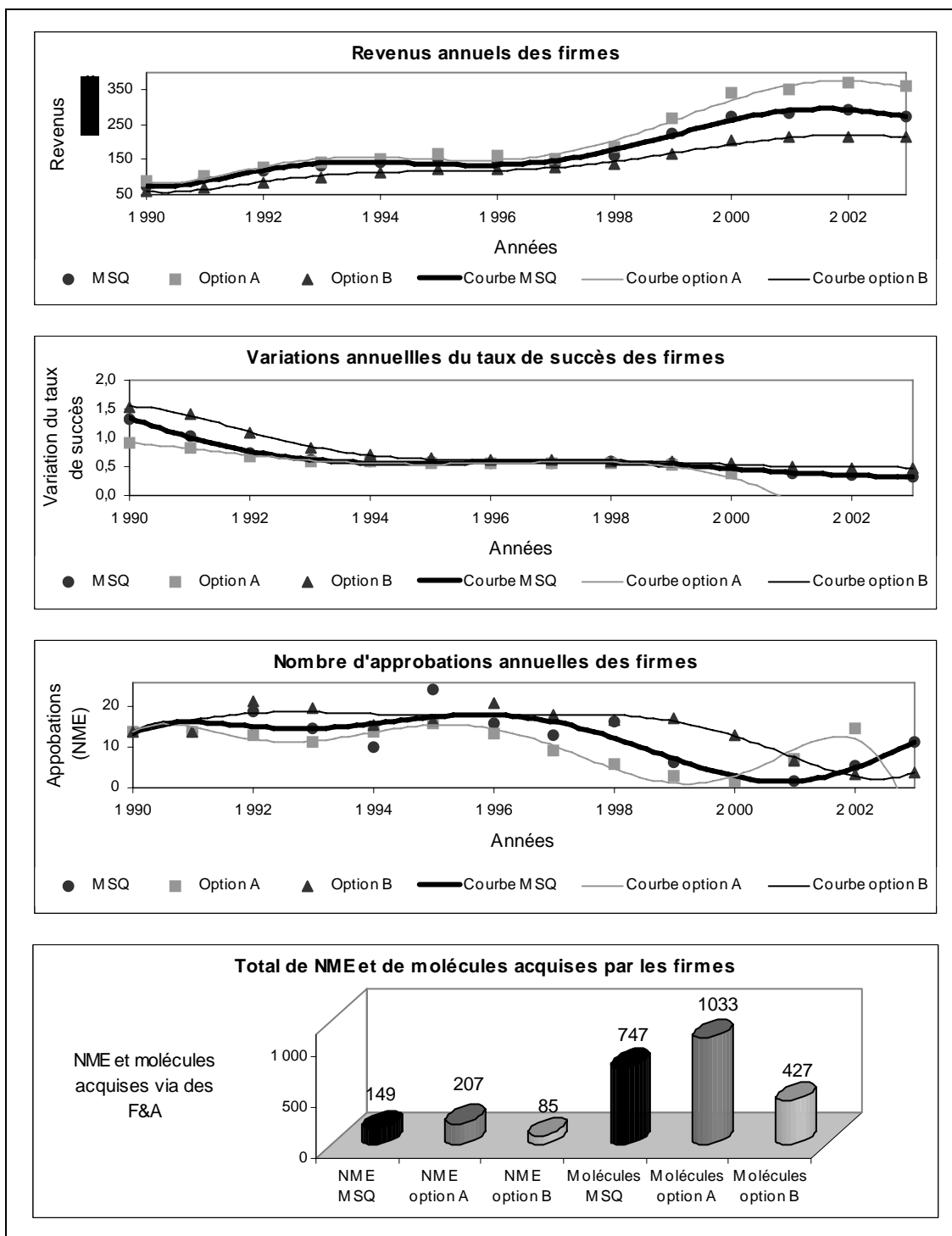
Comme à l'option A, cette situation paradoxale est engendrée par l'effet de la variation des revenus sur les indicateurs stratégiques, qui eux font varier les taux de succès des firmes.

#### C) Scénario 1 : Comparaison des options A et B

La figure 44 présente les résultats des options A et B du scénario 1. La comparaison des différentes courbes de tendances à la figure 44 montre qu'une diminution des délais de développement, effectuée sans aucun changement aux autres paramètres du système, ne permettrait pas aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'obtenir plus d'approbations et ainsi d'améliorer leur productivité. Selon l'option A, une diminution de 20 % des délais de développement engendrerait une augmentation moyenne des revenus de 19 %, mais créerait une diminution moyenne des taux de succès de 23 %. Toujours selon la modélisation, ces baisses des taux de succès viendraient diminuer le nombre moyen d'approbations annuelles de 18 %. Face à cette situation problématique, les entreprises procéderaient à plus de F-A en vue d'obtenir 39 % de plus NME et de nouvelles molécules permettant de générer des revenus supplémentaires et ainsi de satisfaire les objectifs de croissance. Inversement, selon l'option B, une augmentation des délais de développement de 20 % provoquerait une amélioration moyenne des taux de succès de 22 % et de 20 % du nombre d'approbations. Malgré un effet négatif sur les revenus, cette option améliorerait la productivité et ainsi réduirait de 43 % le nombre de NME et de nouvelles molécules acquises par l'entremise de F-A. En comparant les deux options, les taux de succès de l'option B seraient supérieurs de 57 %. Ceci viendrait expliquer que l'option B permettrait d'obtenir 51 % plus d'approbations, tout en amenuisant de 59 % le nombre de F-A.

Selon le scénario 1, la diminution des délais de développement ne permettrait pas de briser le cercle vicieux obligeant les grandes firmes à constamment s'engager dans des F-A pour maintenir ou accroître le niveau de croissance des ventes. Il semble qu'il serait préférable de stabiliser les variations du taux de succès de la filière de développement avant de tenter de diminuer les délais de développement. L'impact d'une variation des taux de succès sera présenté au scénario 2.

Figure 44 : Scénario 1 : résultats des options A et B



### 5.3.3 Scénario 2 : Variation des taux de succès

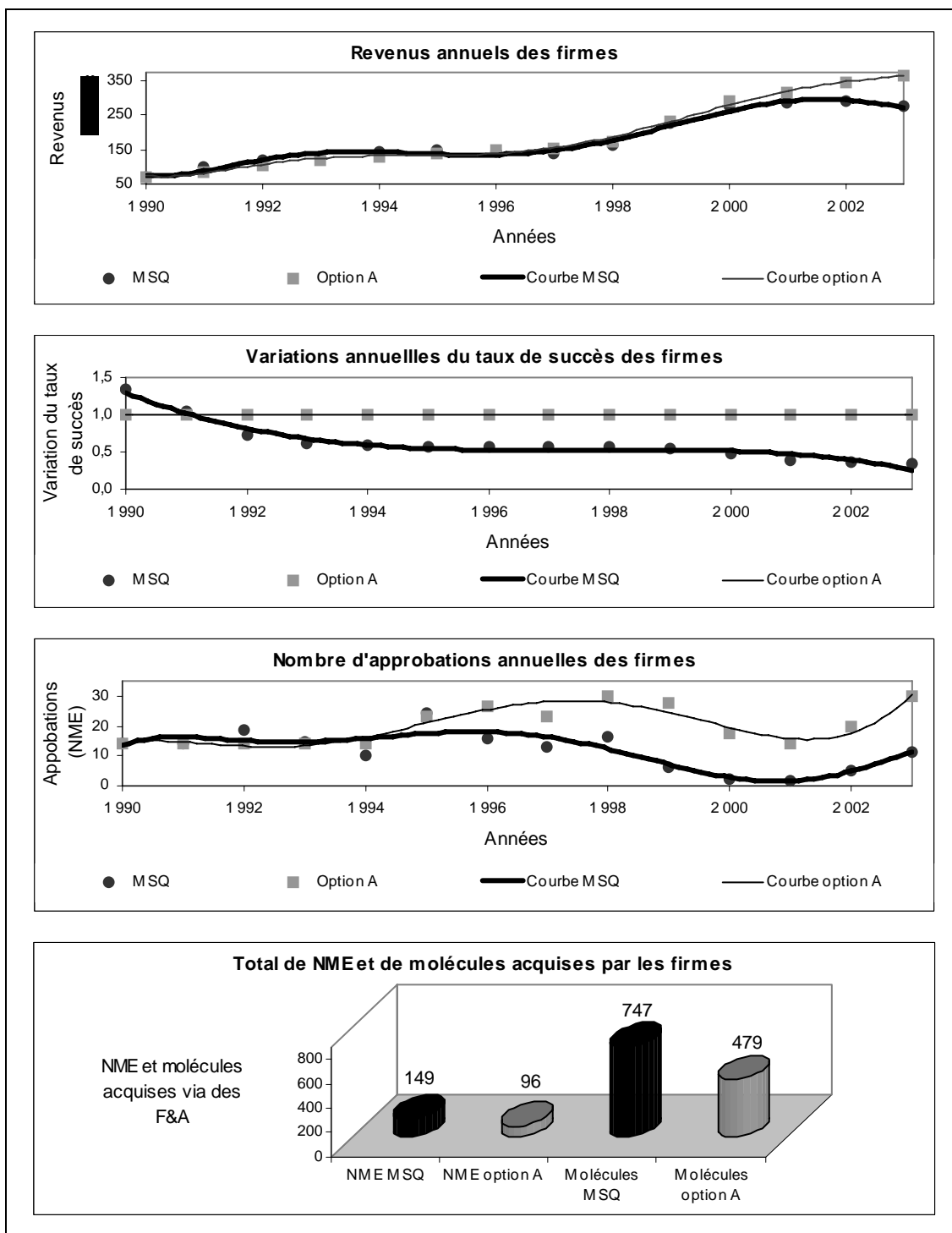
Le scénario 2 vise l'analyse de l'impact d'une variation des taux de succès de la filière de développement sur la productivité des grandes firmes de recherche. Les paramètres des variables de taux des succès ont été modifiés selon deux options afin d'illustrer l'impact des taux de succès sur l'état du système. La première option suggère un taux de succès constant au niveau de l'industrie (0,02 %) alors que la deuxième propose un taux de succès constant au niveau de la période de simulation 1990 (0,0272 %). Afin de déterminer l'impact de ces variations, tous les autres éléments et paramètres du système sont restés inchangés pour la durée des simulations. Seules les influences des variables « NivRisque », « NivIntégration » et « NivDiversification » ont été neutralisées afin de permettre l'ajustement manuel des taux de succès (la variable « VarTxSuccès ») pour la durée des simulations.

Les options A et B représentent d'importantes augmentations du taux de succès moyen initial (selon le MSQ), puisque celui-ci est estimé à 0,0124 %. La simulation de ces deux options sur la période de 1990 à 2003 procède afin de comparer les résultats générés par le modèle de simulation aux données du MSQ. Le taux de succès est un élément important dans le développement des nouveaux médicaments puisqu'il a un impact direct sur le nombre d'approbations, les coûts de développement et les revenus des firmes. Selon le diagramme d'influence présenté au chapitre 4, plus un taux de succès est élevé, plus les firmes devraient être productives en nouveaux médicaments approuvés.

#### A) Scénario 2 : Taux de succès constants ajustés à la moyenne de l'industrie (option A)

Conserver le taux de succès constant au niveau moyen de l'industrie pour la durée de la simulation représente une amélioration du taux de succès moyen du MSQ de 61 %. Cette amélioration des taux de succès devrait permettre aux firmes d'obtenir un nombre supplémentaire de nouvelles approbations et ainsi de générer plus de revenus que le MSQ. La figure 45 confirme ces anticipations. Les courbes de revenus et d'approbations de l'option A surpassent les courbes de la simulation impliquant le MSQ. Initialement, le modèle estimait le nombre d'approbations annuelles pour l'ensemble des firmes à 12. En améliorant les taux de succès selon l'option A, les résultats de la simulation montrent que les firmes pourraient en obtenir huit de plus, soit 20 par année.

Figure 45 : Scénario 2 : résultats de l'option A



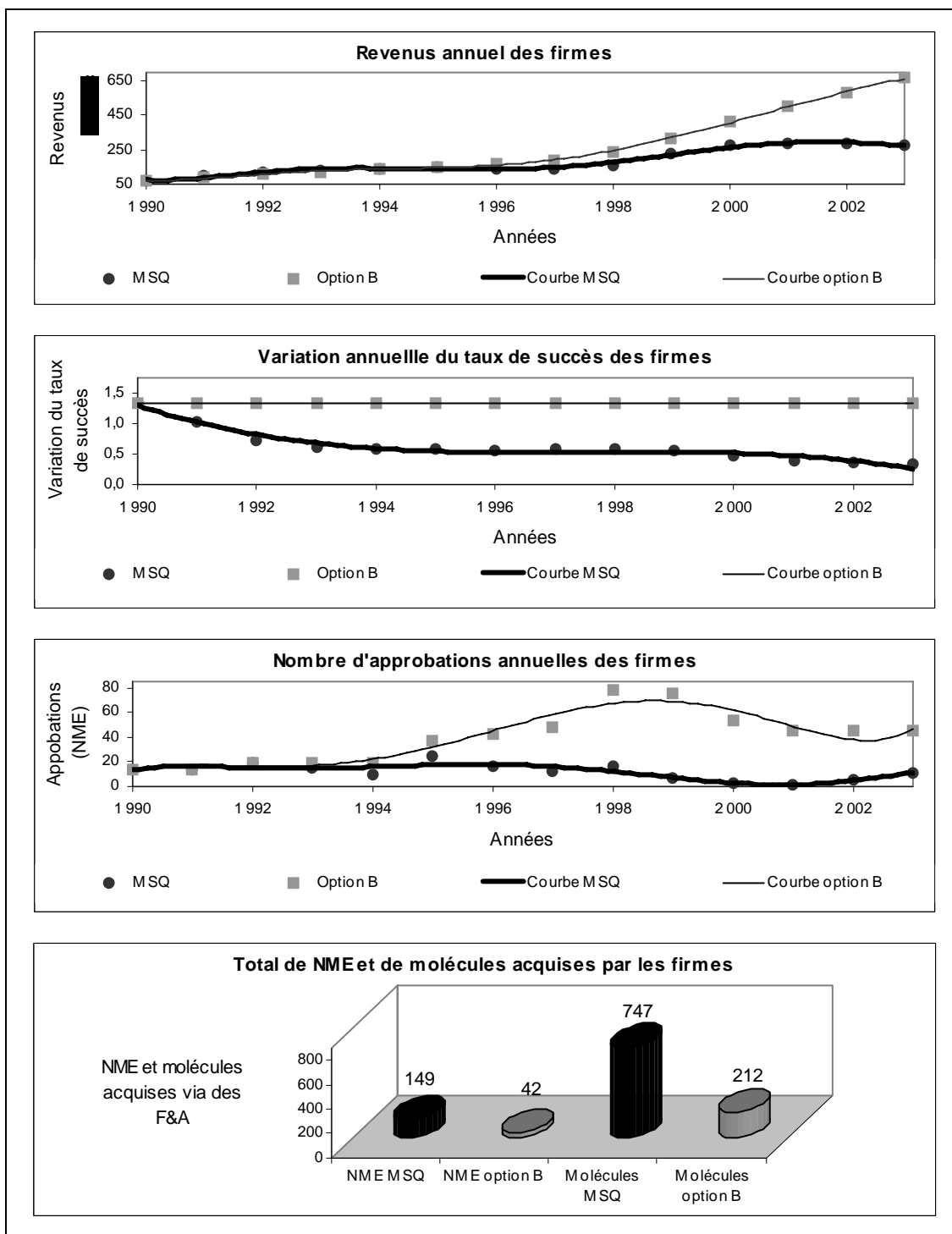
Au total, les firmes verraient le nombre de nouvelles approbations passer de 168, selon le MSQ, à 286 nouvelles approbations, selon l'option A, pour la période de 1990 à 2003. Selon le modèle, en conservant les taux de succès au niveau moyen de l'industrie, les grandes firmes pharmaceutiques obtiendraient 118 nouvelles approbations supplémentaires en 14 ans. Ceci représente une augmentation moyenne de 69 % du nombre de nouvelles approbations. La hausse du nombre d'approbation permettrait aux firmes de produire plus de nouveaux médicaments et de générer plus de revenus avec le même nombre de ressources. Présentant les mêmes revenus à l'année 1990 que le MSQ, soit 72 milliards de dollars US, l'option A générerait par la suite plus de revenus annuels. Pour l'année 2003 par exemple, l'ajustement des taux de succès permettrait d'obtenir pour 91 milliards de dollars US de revenus supplémentaires, ce qui équivaut à une augmentation des revenus de 33 %. L'amélioration des taux de succès générerait une augmentation moyenne de 7 % du total des revenus des firmes pour la période à l'étude.

L'amélioration du taux de succès, permettant d'augmenter le nombre de nouvelles approbations, devrait diminuer l'importance pour les grandes firmes de recherche pharmaceutique de procéder à des F-A pour combler les objectifs de croissance. Les résultats du modèle de simulation le montrent. Pour l'ensemble de la période à l'étude, les firmes procéderaient à l'acquisition de 96 nouveaux médicaments et de 479 nouvelles molécules, au lieu de 149 nouveaux médicaments et de 747 nouvelles molécules selon le MSQ (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes » à la figure 45). L'option A permettrait aux firmes de diminuer de 36 % le nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules à acquérir par l'entremise de F-A.

#### B) Scénario 2 : Taux de succès constants à partir de l'année 1990 (option B)

Conservé les taux de succès constant au niveau de l'année 1990 pour la durée de la simulation représente une amélioration du taux de succès moyen du MSQ de 115 %. Comme à l'option A du scénario 2, cette amélioration des taux de succès devrait permettre aux firmes d'obtenir plus de nouvelles approbations et ainsi de générer plus de revenus que le MSQ. La figure 46 confirme ces anticipations.

Figure 46 : Scénario 2 : résultats de l'option B



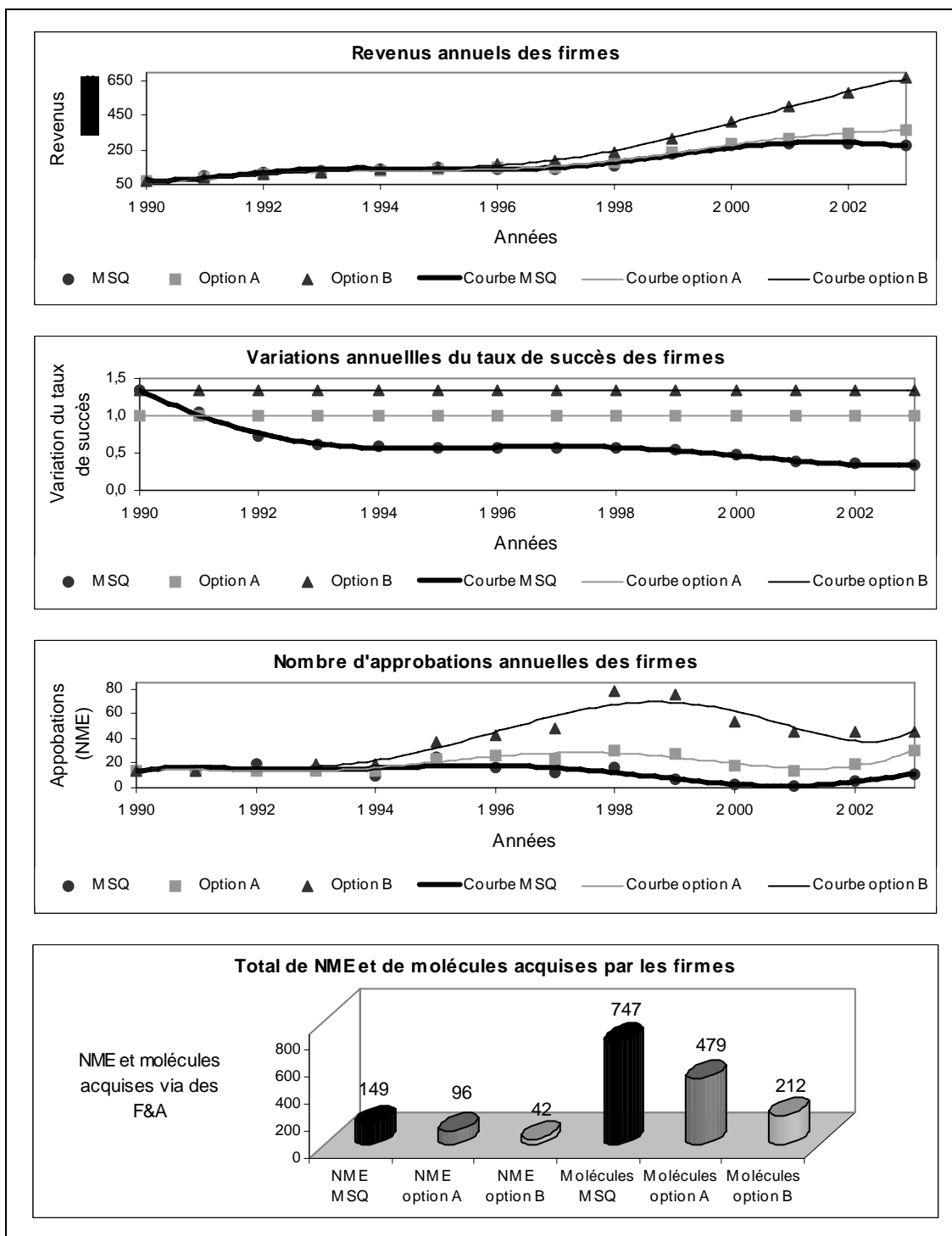
Les courbes de revenus et d'approbations de l'option B surpassent largement les courbes de la simulation du MSQ. En conservant les taux de succès au niveau de l'année 1990, le modèle indique que les firmes obtiendraient en moyenne 39 nouvelles approbations par année, soit 27 de plus qu'avec le MSQ. Pour l'ensemble de la période à l'étude, les firmes verraient le nombre total de nouvelles approbations passer de 168 selon le MSQ à 552 selon l'option B, une augmentation de 229 %. L'amélioration des taux de succès permettrait aux firmes de générer plus de croissance interne, donc plus de revenus. Ainsi, les revenus passeraient de 72 milliards de dollars US en 1990 à 667 milliards de dollars US en 2003. Pour cette dernière année seulement, les firmes obtiendraient des revenus supplémentaires de 208 milliards de dollars US selon l'option B. Ceci représente une croissance des revenus de 142 % sur la période. Selon le modèle, l'amélioration des taux de succès générerait une augmentation moyenne de 7 % du total des revenus des firmes pour la période à l'étude.

L'amélioration des taux de succès, permettant d'augmenter le nombre de nouvelles approbations et les revenus, viendrait diminuer l'importance pour les grandes firmes pharmaceutiques de procéder à des F-A pour combler les objectifs de croissance. Pour l'ensemble de la période à l'étude, les firmes procéderaient à l'acquisition de 42 nouveaux médicaments et de 212 nouvelles molécules, au lieu de 149 nouveaux médicaments et de 747 nouvelles molécules selon le MSQ (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes » à la figure 46). L'option B du scénario 2 permettrait aux firmes de diminuer le nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules à acquérir de 72 % afin de combler les objectifs de croissance des revenus.

### C) Scénario 2 : Comparaison des options A et B

La figure 47 présente les résultats des options A et B du scénario 2. La comparaison des différentes courbes de tendances à la figure 47 permet de déterminer que, des améliorations des taux de succès, effectuées sans aucun changement aux autres paramètres du système, permettraient aux grandes firmes pharmaceutiques d'obtenir plus d'approbations, ainsi, d'améliorer leur productivité. Selon l'option A, en améliorant le taux de succès moyen de 61 %, les grandes firmes de recherche pharmaceutique verraient le nombre d'approbations annuelles augmenter de 69 %.

Figure 47 : Scénario 2 : résultats des options A et B



Ceci aurait un impact positif sur les revenus puisque ceux-ci augmenteraient en moyenne de 7 % annuellement. Face à ces améliorations de productivité, les grandes firmes pharmaceutiques procéderaient à l'acquisition de 36 % de moins de nouveaux médicaments et des molécules en développement pour atteindre les objectifs de croissance. Selon l'option B, en améliorant le taux de succès moyen de 115 %, les grandes firmes pharmaceutiques obtiendraient encore plus d'approbations et de revenus qu'à l'option A. Ainsi, dans une telle situation, les firmes verraient leur nombre moyen d'approbations annuelles augmenter de 229 % et leurs revenus moyens annuels augmenter de 50 % face au MSQ. Cette amélioration de productivité permettrait aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'acquérir 72 % de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules en moins afin de satisfaire les exigences de croissance. Selon les résultats de ce scénario, il est possible qu'une augmentation des taux de succès, jumelée à une baisse des délais de développement, permettraient d'améliorer d'avantage la productivité des grandes firmes de recherche. Cette question est soulevée au scénario 3.

#### **5.3.4 Scénario 3 : Variation des délais et des taux de succès**

Le scénario 1 a déterminé qu'une diminution des délais de développement, effectuée sans aucun changement aux autres éléments du système, permettait d'améliorer les revenus, mais non la productivité des firmes. Au scénario 2, il a été vu qu'une augmentation des taux de succès pourrait accroître les revenus des firmes ainsi que leur productivité. Suite aux résultats des scénarios 1 et 2, on peut questionner le comportement du modèle en cas de variation des délais de développement dans un contexte où les taux de succès demeureraient constants. Pour ce faire, il a été choisi de diminuer, puis d'augmenter, les délais de développement de 20 % tout en maintenant les taux de succès constants selon la moyenne de l'industrie. Afin de déterminer l'impact de ces variations, tous les autres éléments et paramètres du système sont restés inchangés durant les simulations. Seules les influences des variables « NivRisque », « NivIntégration » et « NivDiversification » ont été neutralisées afin d'ajuster manuellement les taux de succès (la variable « VarTxSuccès ») pour la durée des simulations. La simulation de ces deux options a été effectuée sur la période de 1990 à 2003, afin de comparer les résultats générés aux résultats obtenus dans le cas du MSQ.

A) Scénario 3 : Diminution des délais de 20 % et taux de succès constant ajustés à la moyenne de l'industrie (option A)

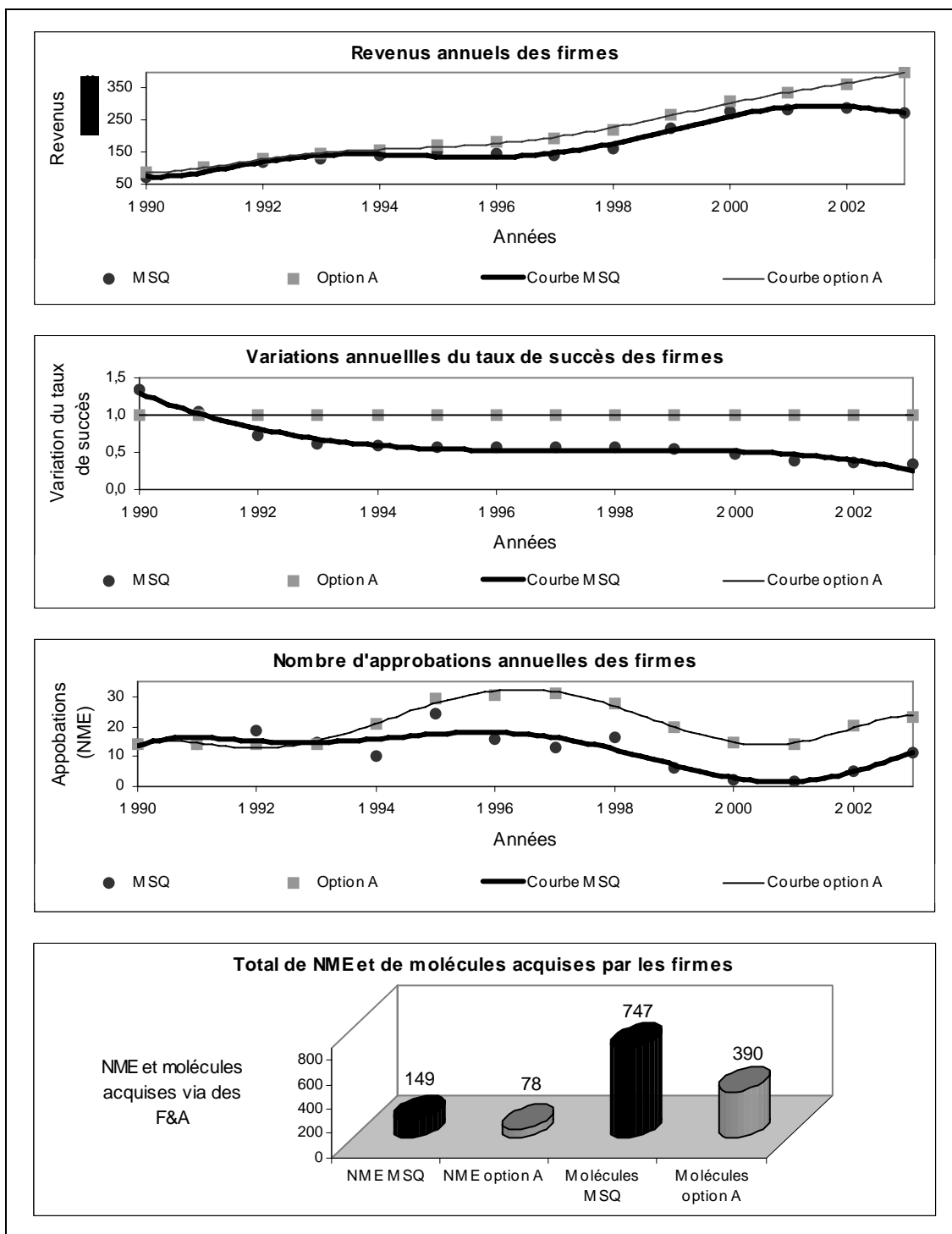
Une réduction de 20 % des délais de R-D se traduit par une réduction de deux ans du temps moyen consacré à la production des nouveaux médicaments (de 10 ans à 8 ans). Conserver les taux de succès constants à la moyenne de l'industrie (0,002 %) améliore le taux de succès moyen de 61 %. La figure 48 présente les résultats de l'effet de la combinaison de ces modifications sur l'état du système.

Selon la figure 48, la courbe des revenus de l'option A est légèrement supérieure à celle du MSQ (voir le graphique « Revenus annuels des firmes » à la figure 48). Cette situation s'explique par le fait que la hausse moyenne de 61 % des taux de succès, jumelée à la baisse de 20 % des délais de développement, permet d'obtenir plus de nouvelles approbations et de prolonger le temps moyen de commercialisation des nouveaux médicaments. Selon le modèle, ces changements de paramètres permettraient aux firmes d'augmenter leurs revenus de 22 % pour l'ensemble de la période. Cette amélioration des revenus est attribuable à une augmentation de 72 % du nombre d'approbations (voir le graphique « Nombre d'approbations annuelles des firmes » à la figure 48).

L'amélioration des taux de succès et des délais de développement permettraient aux grandes firmes pharmaceutiques d'obtenir 120 approbations de plus que le MSQ pour la période à l'étude. Ceci générerait donc plus de croissance interne, diminuant de 48 % le nombre d'acquisitions de nouveaux médicaments et de molécules en développement pour atteindre les objectifs de croissance (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes » à la figure 48). Ainsi, le nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules à acquérir pour combler le manque de revenus à gagner passerait respectivement de 149 à 78, puis de 747 à 390.

Selon le modèle, l'amélioration simultanée des délais de développement et des taux de succès permettrait aux firmes d'accroître leur productivité, et de réduire leur dépendance face aux F-A, pour atteindre les objectifs de croissance des revenus.

Figure 48 : Scénario 3 : résultats de l'option A



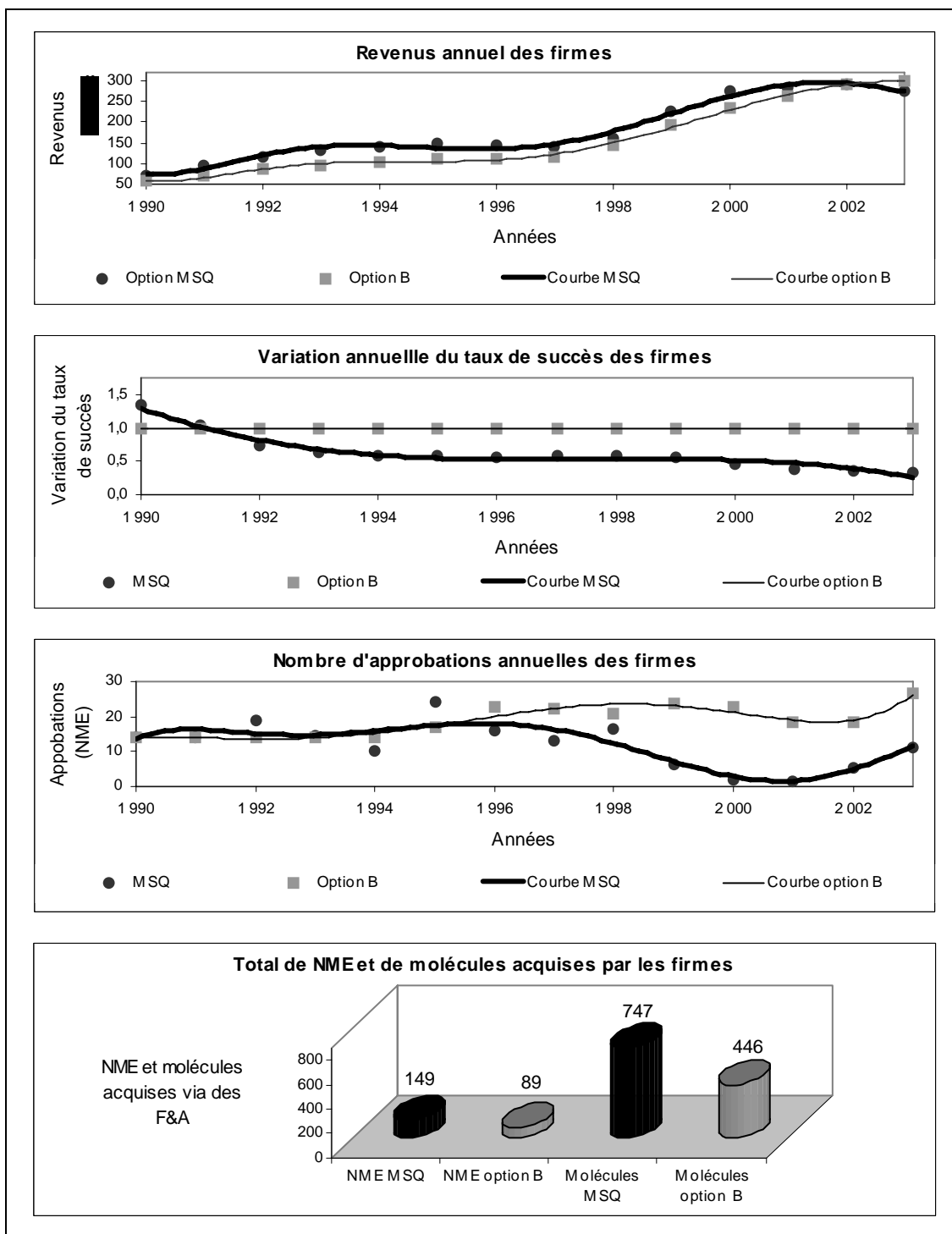
B) Scénario 3 : Augmentation des délais de 20 % et taux de succès constant ajusté à la moyenne de l'industrie (option B)

Une augmentation de 20 % des délais de R-D équivaut à prolonger de deux ans le temps moyen consacré à la production des nouveaux médicaments (de 10 ans à 12 ans). Conserver les taux de succès constants à la moyenne de l'industrie (0,002 %) équivaut, pour sa part, à améliorer le taux de succès moyen de 61 %. La figure 49 présente les résultats de l'effet de la combinaison de ces modifications sur l'état du système. Selon la figure 49, la courbe des revenus de l'option A est légèrement inférieure à celle du MSQ (voir le graphique « Revenus annuels des firmes » à la figure 49). Cette situation s'explique par le fait que la hausse moyenne de 61 % des taux de succès, jumelée à la hausse de 20 % des délais de développement, permet d'obtenir plus de nouvelles approbations que le MSQ mais vient réduire le temps moyen pour lequel les nouveaux médicaments sont commercialisés.

En 1990, le temps moyen de commercialisation étant inférieur au MSQ, les firmes généreraient 20 % moins de revenus. Les revenus enregistrés à la période 1990 servant de référence pour déterminer les objectifs annuels de croissance des revenus futurs, il est donc tout à fait indiqué que les firmes obtiennent en moyenne 13 % moins de revenus qu'avec le MSQ. En réalité, malgré une baisse des revenus totaux, à long terme, les firmes généreraient plus de revenus que dans le cas du MSQ. Les résultats montrent que l'écart des revenus de 1990 de 20 % est réduit à 13 % pour l'ensemble de la période à l'étude. En 2003, les firmes obtiendraient 9 % plus de revenus qu'avec le MSQ.

Malgré l'augmentation des délais de développement, l'augmentation des taux de succès permettrait aux grandes firmes pharmaceutiques d'obtenir 95 approbations de plus que dans le cas du scénario du MSQ pour la période à l'étude (voir le graphique « Nombre d'approbations annuelles des firmes » à la figure 49). Cette hausse de 57 % du nombre d'approbations, permettrait donc de générer plus de croissance interne et ainsi procéder à 40 % de moins d'acquisitions de nouveaux médicaments et de molécules en développement pour combler les objectifs de croissance (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes » à la figure 49).

Figure 49 : Scénario 3 : résultats de l'option B



Ainsi, le nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules à acquérir pour combler le manque de revenus à gagner passerait respectivement de 149 à 89, puis de 747 à 446. Selon le modèle, malgré des délais de développement supérieurs, l'amélioration des taux de succès permettrait aux firmes d'accroître leur productivité et de réduire leur dépendance face aux F-A pour atteindre les objectifs de croissance en revenu.

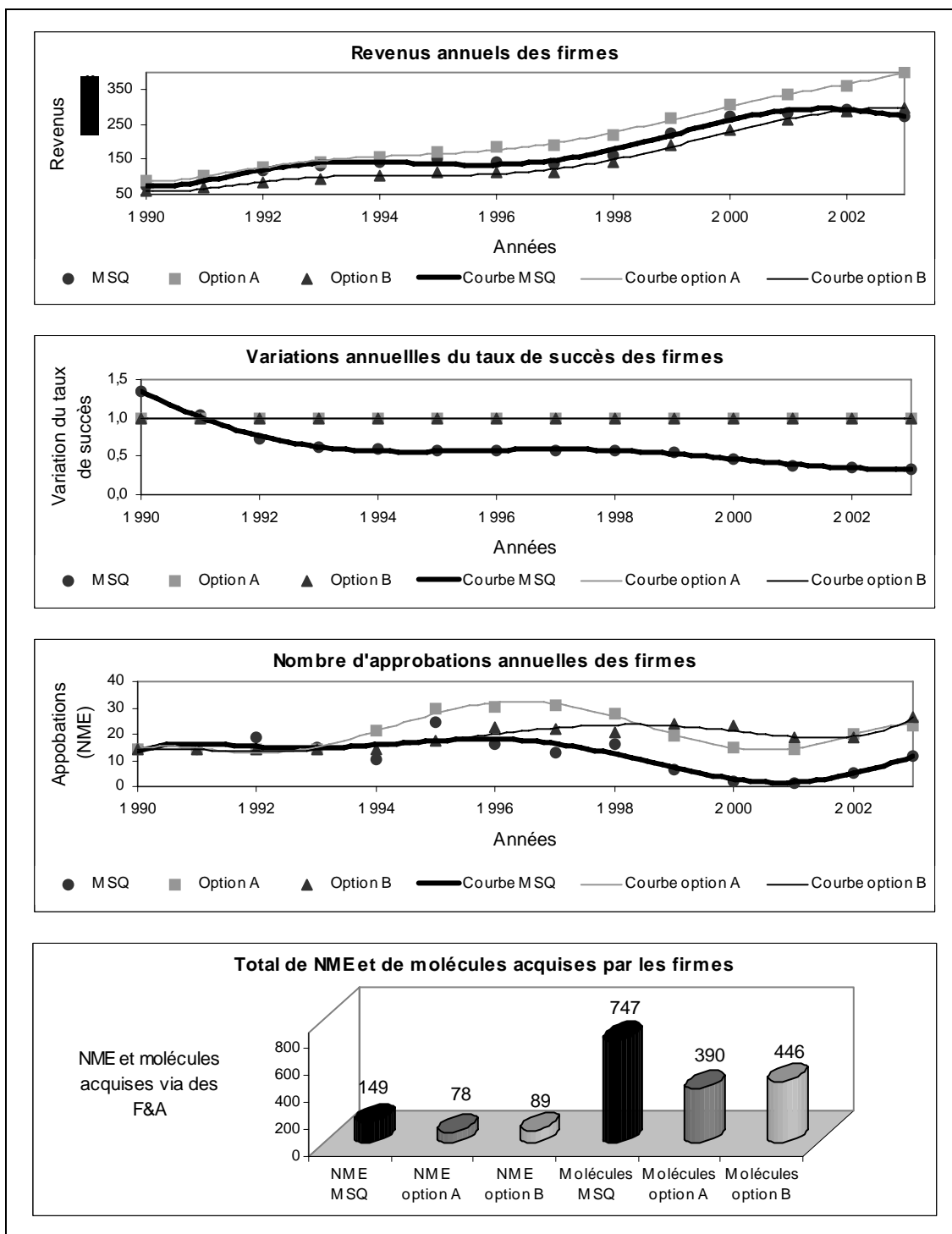
### C) Scénario 3 : Comparaison des options A et B

La figure 50 présente les résultats des options A et B du scénario 3. La comparaison des différentes courbes de tendances à la figure 50 permet de déterminer que des améliorations des taux de succès, jumelées à une diminution des délais de développement, permettraient aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'obtenir plus de nouvelles approbations et, ainsi, d'améliorer leur productivité.

Selon l'option A, en améliorant le taux de succès moyen de 61 % et en diminuant les taux de succès de 20 %, les grandes firmes de recherche verraient leur nombre d'approbations annuelles augmenter de 72 %. Ces améliorations auraient un impact positif sur les revenus puisque ceux-ci augmenteraient de 22 % annuellement. Ceci permettrait de réduire de 48 % les acquisitions de nouveaux médicaments et de molécules en développement à acquérir pour combler les objectifs de croissance en revenu. Selon l'option B, en améliorant le taux de succès de 61 %, mais cette fois, en prolongeant le temps moyen de développement de 20 %, les grandes firmes pharmaceutiques obtiendraient 57 % plus d'approbations qu'avec les calculs obtenus pour le MSQ. Malgré une baisse des revenus à court terme, cette hausse du nombre d'approbations permettrait aux firmes de générer plus de revenus à long terme et ainsi de procéder à l'acquisition de 40 % de moins de nouveaux médicaments et de molécules en développement.

Selon les résultats, l'option A, proposant des délais de développement moyen de 8 ans, serait plus performante que l'option B, qui elle proposait des délais de développement moyens de 12 ans. L'option A permettrait aux firmes d'obtenir 25 approbations de plus pour la période à l'étude, soit 9,6 % de plus d'approbations que l'option B.

Figure 50 : Scénario 3 : résultats des options A et B



L'option A permettrait également de générer 41 % plus de revenus, tout en exigeant de procéder à 14 % de moins d'acquisitions de nouveaux médicaments et de molécules en développement que l'option B. En résumé, les résultats des options A et B du scénario 3 montrent qu'une diminution des délais de développement, jumelée à une amélioration des taux de succès, permettrait aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'être plus productives.

### **5.3.5 Scénario 4 : Variation des indicateurs stratégiques**

La simulation des scénarios 2 et 3 ont montré qu'une amélioration des taux de succès permettrait aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'obtenir plus de nouvelles approbations en utilisant le même nombre de ressources que dans le cas du MSQ, donc d'être plus productives. Cependant, comme il a été expliqué lors de la description du diagramme d'influence au chapitre 4, une amélioration des taux de succès ne peut être effectuée sans d'abord tenir compte de la structure du système et de ses différents paramètres. Selon le diagramme d'influence, trois paramètres viendraient influencer les taux de succès : 1) le niveau de diversification, 2) le niveau d'intégration et 3) le niveau de risque moyen des projets en cours. Des augmentations de ces indicateurs stratégiques viendraient influencer négativement, donc abaisser, les taux de succès.

Pour ce dernier scénario, seuls les indicateurs stratégiques ont été modifiés, afin de tester leurs impacts sur les taux de succès et la productivité des grandes firmes pharmaceutiques. Tous les autres paramètres du système sont restés inchangés pour la durée des simulations. Ainsi, pour l'option A, les niveaux de diversification, d'intégration et de risque ont été plafonnés au niveau de 1994. Dans ce contexte, les indicateurs stratégiques sont restés inchangés pour les périodes antérieures à 1994, puis ont été maintenus à ce niveau pour le reste de la simulation. À l'option B, les niveaux de diversification, d'intégration et de risque ont été plafonnés au niveau de la période 1997 pour ensuite être progressivement calibrés et plafonnés au niveau de 1990. En d'autres termes, selon cette deuxième option, les indicateurs stratégiques sont restés inchangés pour la période de 1990 à 1997, puis ont été progressivement ajustés au niveau de 1990 ; niveau pour lequel ils ont ensuite été maintenus

constants pour le reste de la simulation. Ces deux options de scénario impliquent donc des diminutions des niveaux de diversification, d'intégration et de risque.

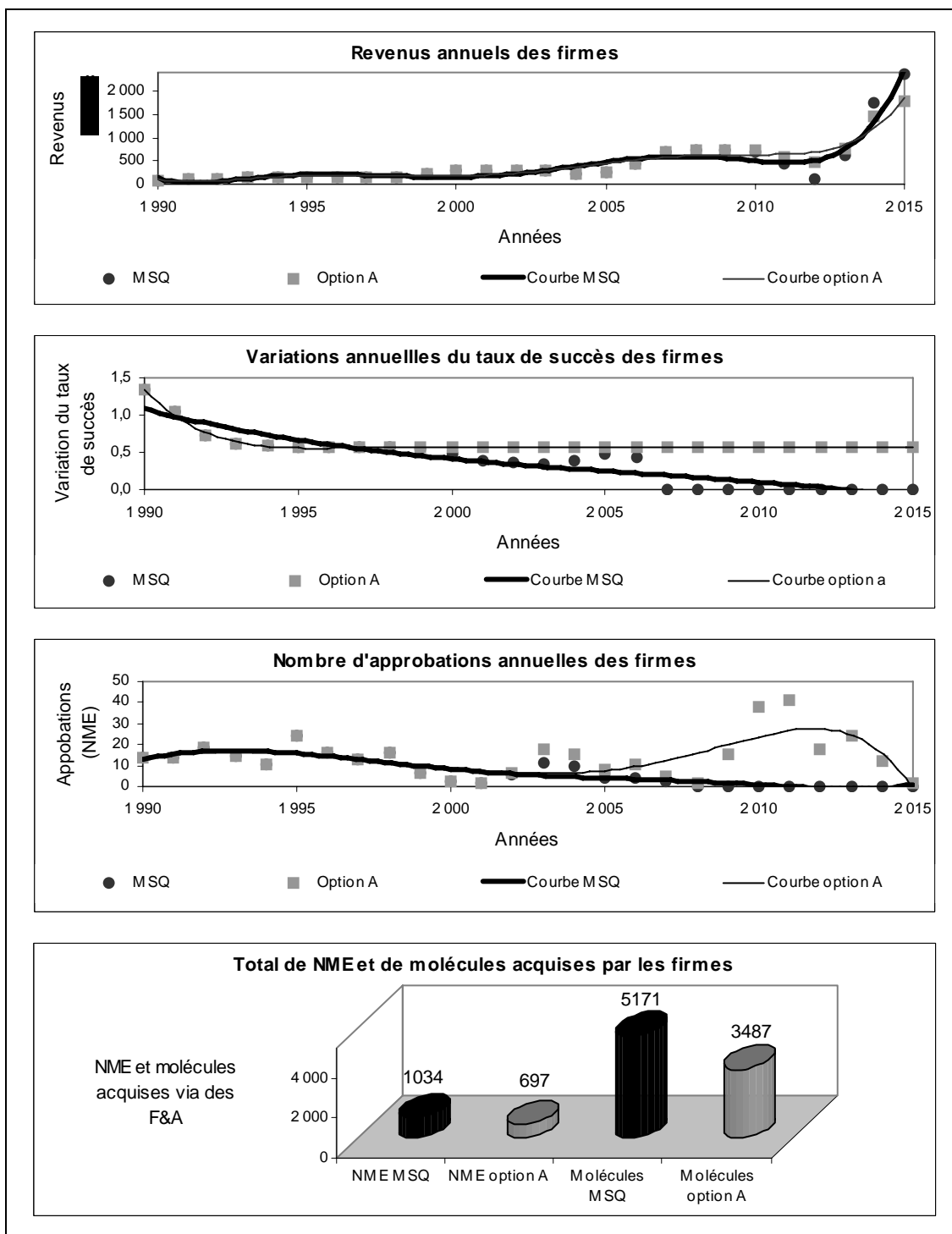
Contrairement aux scénarios 1, 2 et 3, il a été décidé de procéder à la simulation de ces deux options pour la période qui s'étend des années 1990 à 2015. Cette période de temps, plus longue que lors des précédents scénarios, permet de comparer les résultats générés aux données de la simulation initiale (MSQ) pour les années précédentes à 2004. La simulation des années ultérieures à 2003, permet de déterminer les répercussions que pourraient avoir le MSQ et les différentes options de simulation proposées sur la productivité des firmes dans les années à venir.

#### A) Scénario 4 : Sommet des indicateurs au niveau des revenus de 1994 (option A)

Cette première option de simulation propose que l'on conserve tous les paramètres du système inchangés pour les périodes antérieures à 1994, puisque l'on conserve les indicateurs stratégiques au niveau de la période de 1994 pour le reste de la simulation. Dans un tel contexte, ceci impliquerait, selon les calculs obtenus avec le MSQ, que les firmes augmenteraient leurs niveaux de diversification, d'intégration et de risque jusqu'en 1994. À cette période, les firmes conserveraient ensuite les indicateurs stratégiques constants pour le reste de la simulation, malgré de possibles variations des revenus. En d'autres termes, en conservant les indicateurs stratégiques constants pour les périodes ultérieures à 1994, cette simulation implique que les grandes firmes de recherche pharmaceutique viendraient diminuer (proportionnellement aux revenus) trois variables : 1) le nombre de classes thérapeutiques sur lesquelles elles effectuent des recherches, 2) les actifs tangibles, donc la valeur de leurs équipements, bâtiments et installations auxiliaires, 3) le niveau de risque moyen des projets en cours.

Selon le diagramme d'influence (présenté au chapitre 4) une baisse des indicateurs stratégiques devrait permettre d'améliorer les taux de succès, de hausser le nombre d'approbations annuelles, et ainsi, d'améliorer la productivité. Les résultats de la simulation de l'option A confirment cette situation. Selon la figure 51, les ajustements effectués permettraient de hausser de 63 % le taux de succès moyen (voir le graphique « Variations

Figure 51 : Scénario 4 : résultats de l'option A



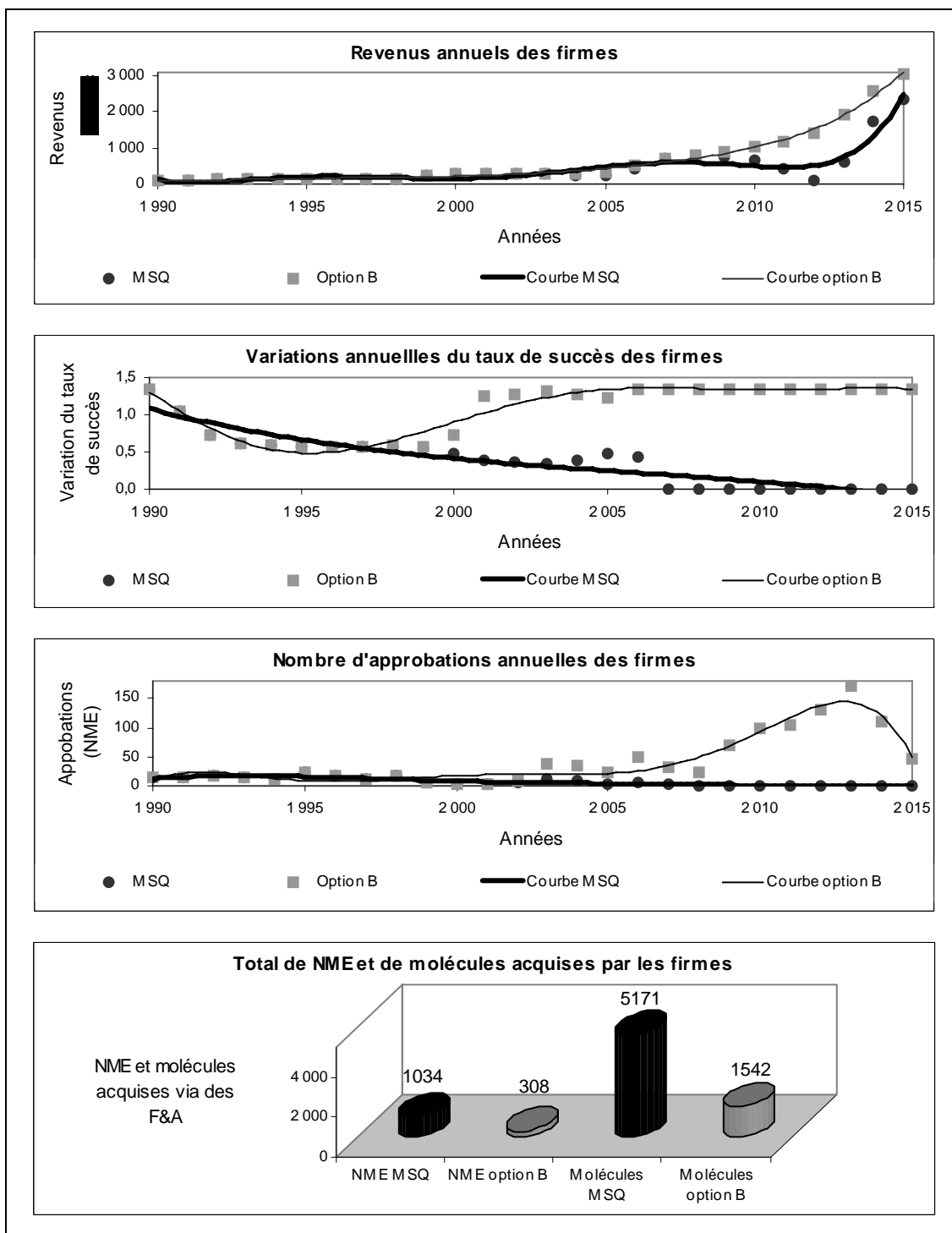
annuelles du taux de succès des firmes » à la figure 51). Le taux de succès périodique de l'option A, passant de 0,0267 % en 1990 à 0,0125 % en 1993, resterait constant à 0,0114 % pour les périodes ultérieures à 1994. Contrairement à l'option A, les taux de succès périodiques du MSQ, ne cessant de diminuer, deviendraient nuls à partir de la période 2007. Dans un tel contexte, comme expliqué précédemment, les grandes firmes pharmaceutiques cesseraient de développer de nouveaux médicaments et orienteraient leurs efforts sur la commercialisation.

Les ajustements effectués aux indicateurs stratégiques, permettant aux firmes d'améliorer le taux de succès, auraient également un impact significatif sur le nombre de nouvelles approbations qu'obtiendraient périodiquement les grandes firmes de recherche pharmaceutique. Selon l'option A, les firmes obtiendraient 363 nouvelles approbations pour la période de 1990 à 2015, une augmentation de 93 % par rapport au MSQ. Cette nette amélioration de la productivité ne serait cependant pas suffisante pour combler les objectifs périodiques de croissance. Les firmes devraient tout de même procéder à plusieurs F-A en vue d'acquérir de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules en développement afin de maintenir la cadence des revenus dictée par le MSQ. Malgré tout, il apparaît que l'amélioration de la productivité des firmes leur permettrait de s'engager dans moins de F-A. Selon l'option A, les firmes acquerraient 697 nouveaux médicaments et 3 487 nouvelles molécules pour la durée de la simulation, ceci représente des diminutions de 33 % par rapport au MSQ (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes » à la figure 51).

B) Scénario 4 : Sommet des indicateurs au niveau des revenus de 1997 et chute progressive au niveau de l'année 1990 (option B)

La figure 52 présente les résultats de cette option. Cette deuxième option de simulation propose que l'on conserve les paramètres du système inchangés pour les années antérieures à 1997, puis que l'on diminue progressivement les indicateurs stratégiques au niveau de la période 1990, pour finalement les conserver constants par la suite. Dans un tel contexte, ceci impliquerait, selon les résultats du MSQ, que les firmes augmenteraient leurs niveaux de

Figure 52 : Scénario 4 : résultats de l'option B



diversification, d'intégration et de risque jusqu'à la période 1997. À cette période, les firmes diminueraient progressivement leurs indicateurs stratégiques pour finalement les conserver constants au niveau de 1990 à partir de la période 2006, et ce, pour le reste de la simulation. Comme les résultats de la simulation de l'option A, les résultats de l'option B confirment une amélioration de la productivité. Selon la figure 52, les ajustements effectués permettraient de hausser de 178 % le taux de succès moyen (voir le graphique « Variations annuelles du taux de succès des firmes » à la figure 52). Le taux de succès périodique de l'option B, passant de 0,0267 % en 1990 à 0,0116 % en 1997, puis à 0,0244 % en 2005, resterait constant à 0,0269 % pour les périodes ultérieures à 2006.

Les ajustements effectués aux indicateurs stratégiques, permettant aux firmes d'améliorer leurs taux de succès, auraient également un impact significatif sur le nombre de nouvelles approbations qu'obtiendraient annuellement les grandes firmes de recherche pharmaceutique. Selon l'option B, les firmes obtiendraient 1 094 nouvelles approbations pour la période de 1990 à 2015, une augmentation de 481 % par rapport au MSQ. Les résultats montrent que cet accroissement de la productivité serait suffisant pour combler les objectifs de croissance des firmes. L'augmentation du nombre d'approbations permettrait aux firmes de générer 49 % plus de revenus qu'avec le MSQ pour la durée de la simulation (voir le graphique « Revenus annuels des firmes » à la figure 52). Malgré ceci, il apparaît que les firmes devraient tout de même procéder à quelques F-A en vue d'acquérir de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules en développement pour combler l'impact de faibles taux de succès des périodes antérieures à 1997.

Globalement, les résultats démontrent que l'amélioration de la productivité permettrait aux firmes de s'engager dans moins de F-A que dans le cas du MSQ. Selon l'option B, les firmes acquerraient 308 nouveaux médicaments et 1 542 nouvelles molécules pour la durée de la simulation, ceci représenterait des diminutions de 70 % face au MSQ (voir l'histogramme « Total de NME et de molécules acquises par les firmes » à la figure 52).

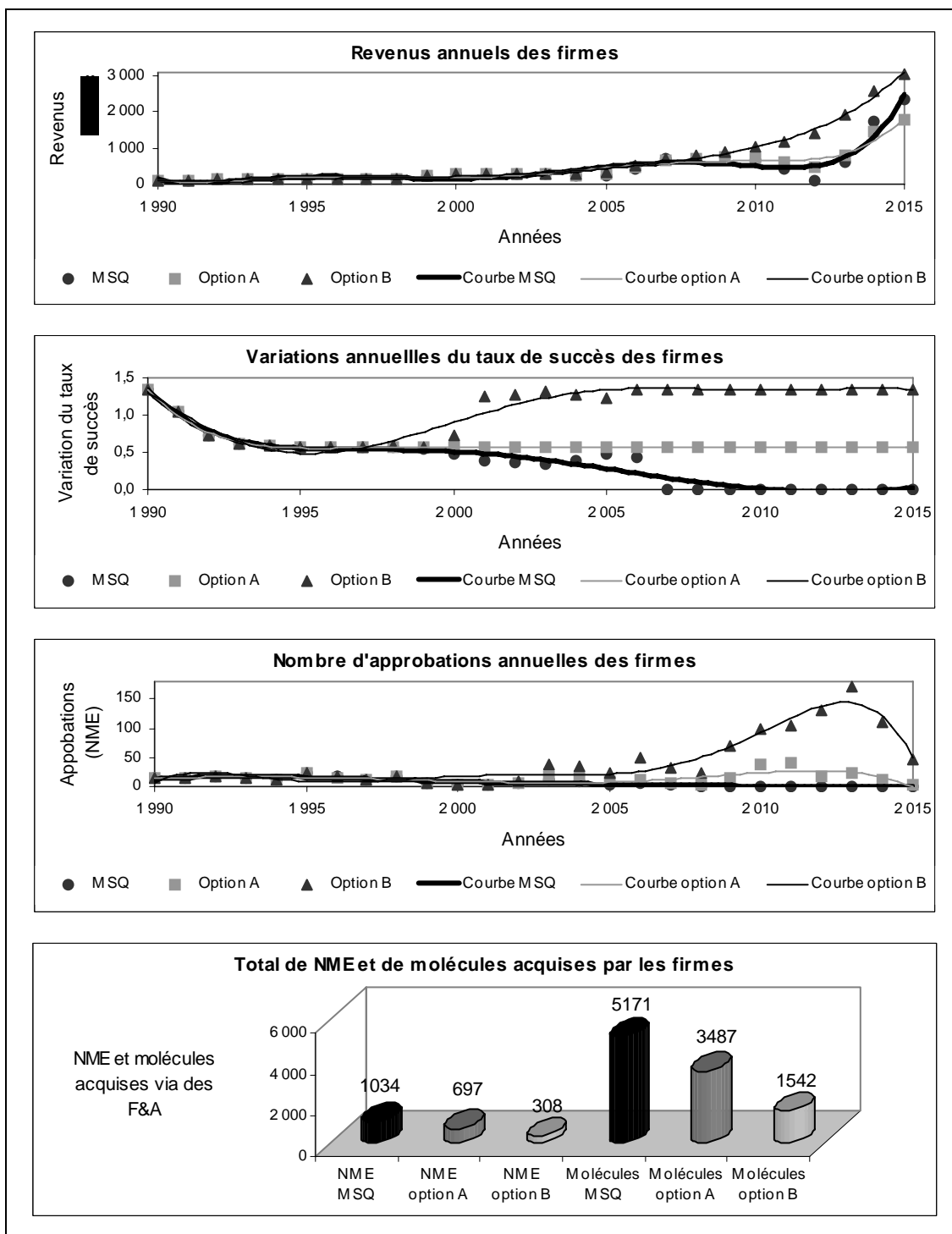
### C) Scénario 4 : Comparaison des options A et B

La figure 53 présente les résultats des options A et B du scénario 4. La comparaison des différentes courbes de tendances à la figure 53 permet de déterminer que des diminutions des niveaux de diversification, d'intégration et de risque, permettraient aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'accroître leurs taux de succès, d'obtenir plus de nouvelles approbations et d'améliorer leur productivité.

Selon l'option A, en améliorant le taux de succès moyen de 63 %, les grandes firmes de recherche verraient le nombre d'approbations annuelles augmenter de 93 %. Ces améliorations auraient un impact positif sur les revenus puisqu'elles permettraient de diminuer de 33 % le nombre d'acquisitions de nouveaux médicaments et de molécules en développement à acquérir pour combler les objectifs de croissance des revenus. Selon l'option B, en améliorant le taux de succès moyen de 178 %, les grandes firmes pharmaceutiques obtiendraient 481 % plus d'approbations qu'au MSQ. Cette forte hausse du nombre d'approbations permettrait aux firmes de générer plus de revenus à long terme et ainsi de devoir procéder à l'acquisition de 70 % de moins de nouveaux médicaments et de molécules en développement.

Selon les résultats, l'option B serait plus performante que l'option A. L'option B permettrait aux firmes d'obtenir 731 approbations de plus pour la période à l'étude, soit 201 % de plus d'approbations que pour l'option A. L'option B permettrait également de générer 51 % plus de revenus, tout en exigeant de procéder à 126 % de moins d'acquisitions de nouveaux médicaments et de molécules en développement que dans le cas de l'option A. Malgré un net avantage pour l'option B, les résultats des options A et B du scénario 4 montrent qu'une diminution des délais de développement, jumelée à une amélioration des taux de succès, permettrait aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'être plus productives.

Figure 53 : Scénario 4 : résultats des options A et B



#### 5.4 SYNTHÈSE DES RESULTATS DES SCENARIOS

La section 5.3 a présenté l'analyse de quatre scénarios de simulation. Le scénario 1 s'est intéressé à l'impact d'une variation des délais de développement des médicaments, le scénario 2 à l'impact de la variation des taux de succès de la filière de développement, le scénario 3 à une variation des délais de développement avec un taux de succès constant et le scénario 4 à la variation des indicateurs stratégiques. Les trois premiers scénarios cherchaient à expliquer le comportement du modèle selon des variations apportées aux paramètres de la filière de développement. Le dernier scénario visait plutôt à analyser des changements de politiques ou de stratégies sur la productivité des firmes. Un sommaire des paramètres étudiés est présenté au tableau 39.

**Tableau 39 : Synthèse des paramètres considérés par les scénarios**

<b>Scénario 1</b>	<b>A</b>	Réduction des délais de R-D de 20 %
	<b>B</b>	Augmentation des délais de R-D de 20 %
<b>Scénario 2</b>	<b>A</b>	Taux de succès constants ajustés à la moyenne de l'industrie
	<b>B</b>	Taux de succès constants ajustés à la période 1990
<b>Scénario 3</b>	<b>A</b>	Réduction des délais de 20 % et taux de succès constants (moyenne de l'industrie)
	<b>B</b>	Augmentation des délais de 20 % et taux de succès constants (moyenne de l'industrie)
<b>Scénario 4</b>	<b>A</b>	Sommet des indicateurs stratégiques au niveau de 1994
	<b>B</b>	Sommet des indicateurs stratégiques au niveau de 1997 et chute au niveau de 1990

L'analyse du scénario 1 a mis en évidence que des réductions des délais de développement, effectués sans aucun autre changement aux paramètres du système, ne permettraient pas d'améliorer la productivité des grandes firmes de recherche pharmaceutique. Les résultats des simulations montrent qu'une diminution des délais de développement de 20 % engendrerait une baisse de 23 % des taux de succès et de 18 % du nombre d'approbations (voir tableau 40). La réduction des délais de développement, rendant les firmes moins productives, exigerait qu'elles procèdent à plus de F-A en vue d'acquiescer plus de nouveaux médicaments et de nouvelles molécules pour satisfaire les exigences de rendement. Selon ces résultats, des modifications au système, permettant notamment l'amélioration des taux de succès, devraient être effectuées avant de s'attarder à l'amélioration des délais de développement.

**Tableau 40 : Synthèse des résultats des scénarios**

	Option	Revenus	Tx de succès	Approbations	F-A
Scénario 1	A	+19 %	-23 %	-18 %	+39 %
	B	-22 %	+22 %	+20 %	-43 %
Scénario 2	A	+7 %	+61 %	+69 %	-36 %
	B	+50 %	+115 %	+229 %	-72 %
Scénario 3	A	+22 %	+61 %	+72 %	-48 %
	B	-13 %	+61 %	+57 %	-40 %
Scénario 4	A	-1 %	+63 %	+93 %	-33 %
	B	+49 %	+178 %	+481 %	-70 %

L'analyse du scénario 2 a souligné que des améliorations aux taux de succès, effectuées sans aucun changement aux autres paramètres du système, permettraient aux grandes firmes de recherche pharmaceutique d'obtenir plus d'approbations et d'être en mesure de moins subir les pressions de F-A pour combler les objectifs de croissances de revenus. Les résultats du scénario 3 ont aussi permis de déterminer qu'une amélioration des taux de succès viendrait profiter aux grandes firmes pharmaceutiques. En comparant les résultats de l'option A des scénarios 2 et 3, on s'aperçoit qu'une diminution des délais de développement de 20 %, jumelée à une amélioration des taux de succès de 61 %, permettraient un accroissement de la productivité. En réduisant les délais développement, et en augmentant les taux de succès, les firmes obtiendraient plus de revenus, plus d'approbations et procéderaient à moins de F-A que si elles abaissaient seulement les taux de succès (voir le tableau 40). Dans le contexte où l'on conserve les taux de succès constants au niveau moyen de l'industrie pour la durée de la simulation, contrairement aux résultats du scénario 1, on note qu'une réduction des délais de développement aurait, cette fois, un impact positif sur la productivité des grandes firmes pharmaceutiques.

Selon la structure du modèle de simulation, seul un ajustement des niveaux de diversification, d'intégration et de risque pourrait permettre d'améliorer les taux de succès des grandes firmes et ainsi d'accroître leur productivité. Le scénario 4 a permis de proposer deux options de variations de ces indicateurs. Bien que l'option A permette d'accroître la productivité, les résultats indiquent que l'option B serait plus performante. Selon ces résultats, en diminuant les indicateurs stratégiques à partir de 1997, pour graduellement les réajuster au niveau de

1990, les grandes firmes seraient en mesure d'accroître substantiellement le nombre d'approbations et les revenus. Selon l'option B, les firmes verraient leur taux de succès augmenter de 178 %, permettant une hausse de 481 % du nombre total d'approbations pour la période de 1990 à 2015. Cet accroissement de la productivité permettait aux firmes de ne plus « dépendre » des F-A pour atteindre des objectifs de rendement. Les résultats du scénario 4 permettent de proposer des diminutions substantielles des niveaux de diversification, d'intégration et de risque afin d'améliorer la productivité des grandes firmes de recherche pharmaceutique.

### **5.5 REPONSE AUX QUESTIONS DE RECHERCHE**

Cette dernière section du chapitre 5 présente les réponses aux questions de recherche qui ont été soulevées à la section 1.4. Cette section débute avec des réponses aux questions de recherche secondaires pour, ensuite, terminer avec une réponse à la question de recherche principale. Cet ordre de présentation a été retenu puisque les questions de recherche secondaires viennent contribuer à la réponse de la question de recherche principale.

#### **Rappel de la première question de recherche secondaire :**

*QS<sub>1</sub> : Pourquoi les grandes firmes de recherche pharmaceutique se sont-elles engagées dans des transactions de F-A ?*

#### **Réponse à la première question de recherche secondaire**

Les grandes firmes de recherche pharmaceutique se seraient principalement engagées dans des transactions de F-A afin de pallier à une importante baisse de leur productivité. Depuis les dernières années, malgré de fortes hausses d'investissements en R-D, les données indiquent que les grandes firmes pharmaceutiques obtiennent de moins en moins de nouvelles approbations. La hausse des investissements, accompagnée d'une baisse du nombre d'approbations, auraient entraîné une hausse du coût moyen en R-D par nouvelle approbation.

Selon la modélisation présentée à la section 4.4, la hausse des investissements en R-D ne permettrait pas de freiner la baisse des taux de succès. Cette diminution des taux de succès

engendrerait une diminution du nombre d'approbations. La diminution du nombre de nouvelles approbations suite à l'expiration de brevets, créerait une baisse du nombre de produits dans le portefeuille des firmes. Confrontées à cette situation, malgré une hausse du revenu moyen par médicament, les firmes ne parviendraient plus à générer suffisamment de revenus à l'interne pour atteindre les objectifs de croissance. Pour faire face à cette situation potentiellement difficile, les grandes firmes de recherche procéderaient à des F-A. Les nombreuses transactions de F-A permettraient plusieurs choses. Tout d'abord, elles seraient un moyen d'acquérir de nouveaux médicaments déjà commercialisés. Les revenus tirés de ces médicaments viendraient améliorer leur rendement financier en comblant les écarts de revenus engendrés par la décroissance de la productivité. Ensuite, les F-A permettraient aux firmes d'ajouter des projets prometteurs aux différentes étapes de leur filière de développement et ainsi d'espérer hausser le potentiel d'approbations futures.

Rappel de la deuxième question de recherche secondaire :

*QS<sub>2</sub> : Comment les grandes firmes de recherche pharmaceutique peuvent-elles améliorer leur productivité ?*

Réponse à la deuxième question de recherche secondaire

L'analyse des données historiques, présentée à la section 4.2, a permis de déterminer que la hausse des niveaux de diversification, d'intégration et de risque avait un impact négatif sur la productivité des grandes firmes de recherche pharmaceutique. Le diagramme d'influence présenté à la section 4.3, avait montré conceptuellement comment une hausse de ces indicateurs influence les taux de succès de la filière de développement. Selon l'analyse des données collectées, lorsque ces indicateurs stratégiques dépasseraient un niveau critique, ils viendraient diminuer les taux de succès de la filière de recherche des grandes firmes. La baisse des taux de succès viendrait réduire le nombre de projets dans la filière de développement, puis le nombre de nouvelles approbations.

L'analyse de scénarios, présentée à la section 5.3, montre que les grandes firmes de recherche pharmaceutique pourraient améliorer leur productivité de deux façons. Premièrement, les firmes devraient abaisser leurs niveaux de diversification, d'intégration et de risque moyen

des projets en développement. Une baisse du niveau de diversification exigerait une réduction des actifs tangibles sous le contrôle des grandes firmes, donc une augmentation du niveau de coopération inter-firme et de l'externalisation. Une baisse du niveau de diversification exigerait une diminution du nombre de classes thérapeutiques sur lesquelles œuvrent les grandes firmes. Finalement, une réduction du niveau moyen de risque des projets en développement exigerait que les firmes poursuivent des recherches sur un plus grand nombre de projets moins risqués.

Une fois les niveaux de diversification, d'intégration et de risque abaissés, les grandes firmes pourraient améliorer leur productivité en réduisant les délais de développement de la filière de recherche. Cette situation a été démontrée lors de la simulation de l'option B à la section 5.3.4. Une diminution des délais de développement permettrait aux grandes firmes de prolonger la période pour laquelle les nouveaux médicaments seraient commercialisés et ainsi de générer plus de revenus par médicament.

Rappel de la question principale :

*Quel est l'impact des fusions et acquisitions sur le processus de R-D et sur la productivité des grandes firmes de recherche pharmaceutique ?*

Réponse à la question de recherche principale

Malgré ses bénéfices, il apparaît que la stratégie de F-A entraîne des effets pervers sur la productivité des firmes à moyen et à long termes. L'augmentation des niveaux d'intégration, de diversification et de risque moyen des projets a pour effet d'accroître la diminution des taux de succès des firmes. Cette pression additionnelle sur les taux de succès vient diminuer le nombre d'approbations et le volume du portefeuille de produits des firmes. Ces diminutions engendrent inévitablement des difficultés à générer une croissance des revenus satisfaisante. Face à cette situation, les firmes s'engagent alors dans d'autres F-A en vue d'obtenir des revenus supplémentaires. La modélisation de ce cercle vicieux a permis d'illustrer les effets dans le temps de ce paradoxe stratégique.

## **CHAPITRE 6 : CONCLUSION**

### **6.1 INTRODUCTION**

Ce dernier chapitre a pour objectif de présenter une synthèse et une conclusion pour l'ensemble de cette recherche. Tout d'abord, ce chapitre débute par un survol de la recherche. Dans la partie 6.3 un résumé de la problématique de recherche, de la revue de la littérature et de la méthode employée est présenté. Les principaux résultats de la recherche, ses limites ainsi que ses contributions sont ensuite présentées. Ce chapitre se conclut par des pistes de réflexion de recherches futures en lien avec la recherche présentée dans ce mémoire.

### **6.2 SURVOL DE L'ÉTUDE**

L'industrie de la recherche pharmaceutique a connu une croissance fulgurante depuis les 50 dernières années (James, 1994). Enregistrant une croissance inégalée par aucune autre grande industrie nord-américaine, cette industrie a longtemps été reconnue pour sa capacité à générer d'importantes marges de profits (Scherer, 1993). Malgré un passé glorieux, l'industrie pharmaceutique se voit maintenant confrontée à d'importantes difficultés. Depuis les dernières années, voyant leurs coûts de production augmenter et le nombre de nouveaux produits commercialisés diminuer, les grandes firmes de recherche pharmaceutique se sont embourbées dans une sévère « crise » de productivité (DiMasi, 1991, 2003 ; Matthews, 2002 ; Gilbert et al., 2003 ; Wood Mackenzie, 2003 ; Van Arnum, 2003 ; FDA, 2004). Pour contrer les effets de cette « crise » et maintenir leur croissance, les grandes firmes ont procédé à plusieurs vagues de F-A (Koenig et Mezick, 2004a). Malgré ceci, il semble que la productivité continue toujours de se détériorer (Drews et Ryser, 1996 ; Banerjee et al., 2001). Le but de la recherche était de comprendre pourquoi. Nous avons questionné à ce propos l'impact des F-A sur le phénomène de la baisse de la productivité des grandes firmes.

L'étude de la littérature scientifique, montre que les nombreuses F-A ont engendré un comportement stratégique particulier aux grandes firmes. Permettant tout d'abord d'augmenter leurs ressources financières et de maintenir ou d'améliorer la croissance de leurs revenus, les F-A ont aussi permis aux grandes firmes d'augmenter leurs actifs tangibles et ainsi d'intégrer l'ensemble des phases de production des médicaments (Myers et Majluf,

1984 ; McBeath et Bacha, 2001 ; Williams, 2001 ; Finkelstein et al., 2002). En réaction à ceci, les grandes firmes ont également haussé leur niveau de risque moyen face aux projets en cours de développement et œuvré simultanément sur un plus large éventail de classes thérapeutiques (Tufts CSDD, 2000 ; DiMasi, 2000, PhRMA, 2003). Malgré les effets positifs à court terme des F-A sur les indicateurs économiques et financiers, les F-A ont eu des impacts négatifs sur la productivité des grandes firmes. L'augmentation de la taille des firmes les rendrait plus rigides aux changements, plus complexes à gérer et ainsi moins adaptées au contexte actuel (Day et Schoemaker, 2000 ; Christensen, 2001). Ces difficultés proviendraient principalement de récents bouleversements liés au développement des médicaments, tels la diminution des opportunités de développer de nouveaux médicaments selon les méthodes traditionnelles, l'augmentation de la complexité associée à la compréhension des maladies et l'apparition de nouvelles techniques de recherches avancées basées sur la génomique fonctionnelle et structurale, la biologie moléculaire, la bio-informatique, la chimie combinatoire et la pharmacogénomique (Depret et Hamdouch, 2000 ; Finkelstein et al., 2002 ; Harris, 2002). En créant une boucle de rétroaction, les stratégies déployées par les grandes firmes, plutôt que d'améliorer leurs performances, viendraient abaisser leur productivité. Ce cercle vicieux a été nommé « le paradoxe stratégique ».

Suite à l'identification du paradoxe stratégique, et appuyé d'une importante collecte de données, la filière de développement et les stratégies déployées par les grandes firmes ont été modélisées. La méthode de recherche proposée par Sterman (2000) a été utilisée dans la construction d'un modèle de simulation par la dynamique des systèmes. Selon cette méthode de recherche, une théorie systémique permettant de comprendre le comportement problématique qui alimente le phénomène de la crise de la productivité a d'abord été développée. Cette théorie a été exposée via la création d'un diagramme d'influence. Ensuite, en se basant sur cette représentation conceptuelle, un modèle de simulation a été élaboré. La comparaison des résultats générés par le modèle avec les données historiques collectées a facilité l'évaluation de la robustesse du modèle et confirmé sa capacité à reproduire, dans des limites raisonnables, le comportement historique des grandes firmes. Finalement, différents scénarios permettant l'analyse des impacts de variations de paramètres sur l'état du système

ont été présentés. Cette dernière étape apporte quelques pistes ou suggestions en vue d'améliorer la productivité des grandes firmes.

### **6.3 ATTEINTE DES OBJECTIFS ET PRINCIPAUX RÉSULTATS**

Cette mémoire a permis d'atteindre les objectifs fixés au début de cette recherche. Tout d'abord, l'industrie de la recherche pharmaceutique a été présentée, une problématique a été soulevée et la structure industrielle du secteur d'activité a été expliquée. Par la suite, avec l'aide des modélisations, le comportement des grandes firmes face à la crise de productivité a été modélisé. La modélisation a permis d'expliquer les processus de fabrication et les stratégies des grandes firmes. Finalement, la simulation dynamique a permis d'apporter, avec les rétroactions modélisées, des suggestions qui pourraient améliorer la situation des grandes firmes.

L'étude permet d'expliquer le comportement des grandes firmes en lien avec la crise de productivité. La modélisation a permis d'exposer un paradoxe stratégique, et de comprendre, que plus les grandes firmes pharmaceutiques augmentent leur taille, plus la productivité se détériore. Au fil du temps, on note que celles-ci investissent de plus en plus en R-D mais obtiennent de moins en moins de nouvelles approbations. Ceci aurait eu pour effet d'augmenter considérablement le coût moyen de production des nouveaux médicaments. Ce dernier, avoisinant les 2 milliards de dollars US pour la période de 1995 à 2003, surpasserait allègrement le revenu moyen par médicament. Ces résultats viennent appuyer les conclusions des études selon lesquelles la productivité marginale serait inversement proportionnelle à la taille (Comanor, 1965, 1986 ; Graves et Langowitz, 1993 ; Ansell, 2000 ; Bellaire, 2001 ; Kager et Malek, 2001 ; Danzon et al., 2003a).

Selon la recherche, les F-A ont été « LA » solution des grandes firmes pour maintenir un équilibre financier jugé satisfaisant depuis les dernières années. En ajoutant plus de nouveaux médicaments au portefeuille de produits et en acquérant des projets prometteurs en développement, les F-A ont principalement permis aux grandes firmes de satisfaire les exigences de rendement à court terme des parties prenantes. Ceci, tout en permettant de renflouer une filière de développement en difficultés et ainsi d'envoyer un signal au marché

qu'une hausse future du nombre et de la valeur des approbations est toujours envisageable. Ainsi, malgré une baisse importante de leur productivité, la performance financière des grandes firmes semble toujours être au rendez-vous. En ces termes, l'activité principale des grandes firmes pharmaceutiques correspond davantage à une stratégie financière, ou boursière, qu'à de la R-D ou de la commercialisation de nouveaux médicaments.

Malheureusement, on pourrait comparer la stratégie de F-A des grandes firmes de recherche pharmaceutique à une stratégie de court terme permettant la poursuite quasi normale des activités. L'analyse de la situation incite à croire que la santé financière des grandes firmes de recherche pharmaceutique ne pourra perdurer éternellement. À moins de modifier la manière de faire, et d'améliorer rapidement la productivité, la poursuite et l'utilisation excessive de cette stratégie aura d'importants impacts sur la structure industrielle à moyen terme. Comme l'industrie du pétrole dans les années 1970-1980, l'industrie de la recherche pharmaceutique pourrait bientôt scinder ses activités de production en amont et en aval. Dans une telle situation, les petites firmes pharmaceutiques et biotechnologiques développeraient les médicaments alors que les grandes s'occuperaient uniquement de la commercialisation.

Les résultats des scénarios de simulation suggèrent une diminution de l'intégration, des niveaux de diversification et de risque moyen des projets en cours. Une diminution de l'intégration peut s'effectuer en augmentant la coopération inter-firme et l'externalisation des phases de développement des nouveaux médicaments et en diminuant la valeur des actifs tangibles. L'augmentation de l'externalisation permettrait aux firmes de partager les risques avec ses partenaires et aussi d'être en mesure de jouir des dernières innovations technologiques en matière de développement de nouveaux médicaments (Quinn et Hilmer, 1995 ; Borchardt, 2000 ; Arora et al., 2000 ; Subramaniam, 2003 ; The Boston Consulting Group, 2004b). Une diminution de la diversification, donc du nombre de classes thérapeutiques sur lesquelles travaillent simultanément les firmes, permettrait aux firmes d'être plus performantes en développant des compétences distinctes des concurrents. Finalement, une diminution du niveau moyen de risque des projets, permettrait de diminuer les ressources nécessaires au développement de nouveaux médicaments. Ces modifications permettraient de hausser les taux de succès de la filière de développement et ainsi

d'augmenter le nombre d'approbations annuelles. Cette amélioration de la productivité viendrait briser le cercle vicieux dans lequel se sont engagées les grandes firmes. Ceci diminuerait inévitablement la pression sur les firmes à procéder à des F-A pour atteindre leurs objectifs de rentabilité.

#### **6.4 LIMITES DE LA RECHERCHE**

Lors de l'analyse des données historiques, il a été démontré que certaines firmes étaient plus productives que d'autres. Face à ceci, l'hypothèse que ces firmes aient un comportement stratégique différent de l'ensemble des firmes a été formulée. Par exemple, il a été montré que l'entreprise GlaxoSmithKline, numéro deux mondial en revenu, maintenait un niveau moyen de risque inférieur sur ses projets en développement et avait procédé à moins de F-A que la moyenne des firmes à l'étude depuis les dernières années. Étudier chacune des firmes individuellement aurait pu être un exercice intéressant. Cependant, le but de cette recherche n'était pas de déterminer quelle firme est plus ou moins productive que les autres, mais plutôt de démontrer quel était l'impact de la stratégie des F-A des grandes firmes sur la crise de productivité. Ce projet s'est intéressé au comportement générique de l'ensemble des 14 grandes firmes à l'étude en relation au phénomène de la crise de la productivité.

Le modèle de simulation comporte aussi certaines limites. Premièrement, il faut souligner que la modélisation présentée est fondée une représentation de la réalité des grandes firmes de recherche pharmaceutique. Ceci étant dit, la théorie du paradoxe stratégique pourrait donc être sujette à interprétation. Il est possible que cette vision de la réalité soit incomplète et souffre de certaines limites et mériterait d'être enrichie. Deuxièmement, il faut préciser que le modèle de simulation a été conçu dans le but premier de répondre aux questions de recherche et ainsi d'étudier la problématique de cette recherche. Les coûts liés aux F-A et l'impact des F-A sur la valeur du titre boursier et la performance financière des firmes n'ont pas été considérés. De tels ajouts auraient probablement pu contribuer à la compréhension du comportement des firmes.

Il faut comprendre que cette recherche s'est intentionnellement limitée à construire un modèle comportant plus ou moins 50 variables. Ceci a été décidé afin de créer un modèle

relativement « simple », ou parcimonieux, permettant de reproduire, le plus justement possible, l'interaction entre les différents éléments du système expliquant le phénomène à l'étude. Après tout, développer un modèle qui aurait permis de reproduire identiquement l'ensemble des aspects de la réalité n'était pas le but visé par cette recherche. Un tel modèle aurait été vraisemblablement trop complexe, probablement plus compliqué que le système de référence à l'étude. Certains pourraient croire que la parcimonie du modèle est une faiblesse, c'est, au contraire, sa principale force.

Une autre limite que présente cette recherche est la période, relativement courte, sur laquelle le phénomène de la productivité des grandes firmes pharmaceutiques a été étudié. Malgré le fait que des données ont été collectées sur une période de dix ans, il aurait été préférable d'étudier le phénomène sur un espace-temps plus long. Étant donnée cette limite, l'étude ne permet pas de déterminer exactement à quelle période aurait débuté la baisse de la productivité ni à quelle vitesse elle aurait évolué. Il faut comprendre qu'il est difficile, voire même impossible, d'accéder aux rapports annuels antérieurs à 1994 des firmes à l'étude, ceux-ci n'ayant pas tous été numérisés. De plus, il a été impossible d'obtenir le détail des approbations des années antérieures à 1994 via la FDA.

## **6.5 CONTRIBUTIONS DE LA RECHERCHE**

Malgré une popularité grandissante, l'usage de la méthode de la dynamique des systèmes pour traiter des problématiques de gestion dans le domaine pharmaceutique n'est pas actuellement chose commune. Il est vrai que plusieurs chercheurs se sont penchés sur la baisse de la productivité et ses possibles causes, cependant, aucun n'a proposé de modèle de simulation permettant d'expliquer le phénomène d'une manière systémique et endogène. Il y a certes, des facteurs exogènes, hors du contrôle des firmes, qui rendent difficile la découverte et le développement de nouveaux médicaments. Malgré ceci, on note que la principale cause de la baisse de la productivité des grandes firmes proviendrait de la structure soutenant leur comportement. Cette étude permet de monter cela en identifiant un paradoxe stratégique et en illustrant ses effets sur la productivité des grandes firmes. Cette recherche améliore la compréhension du comportement des grandes firmes face à la problématique à l'étude.

## **6.6 RECHERCHES FUTURES**

Cette étude s'est intéressée exclusivement à l'industrie de la recherche pharmaceutique. Dans la section portant sur les principaux résultats, il a été discuté de la possibilité que l'industrie scinde ses activités de production en amont et en aval comme l'industrie du pétrole des années 1970-1980. Il pourrait être intéressant de déterminer si le phénomène du paradoxe stratégique identifié dans le cadre de cette recherche s'applique à l'industrie pétrolière ou à d'autres domaines d'activités.

L'identification d'un paradoxe stratégique a permis de comprendre pourquoi la productivité continuerait de décroître. Cependant, l'impact du paradoxe stratégique des grandes firmes sur la productivité de l'industrie dans son ensemble n'a pas été mesuré. Dans un monde où les F-A n'existeraient pas, en obtenant de moins de moins en moins d'approbations annuelles, une baisse de la productivité des grandes firmes viendrait nuire à la performance de toute l'industrie. En considérant l'impact des F-A, il est permis de croire que les grandes firmes pourraient se voir attribuer une plus importante responsabilité face à une baisse de productivité de l'industrie dans son ensemble. Le raisonnement d'une telle hypothèse est le suivant ; en procédant à plusieurs F-A, les grandes firmes pharmaceutiques acquerraient de nouvelles molécules en développement de firmes plus petites, mais plus performantes. Il est possible que l'intégration de ces molécules à une filière de développement moins productive puisse diminuer davantage le nombre de nouveaux médicaments commercialisés annuellement.

Il a été discuté précédemment qu'une des limites de cette recherche est de ne pas avoir traité du comportement boursier des titres des grandes firmes pharmaceutiques et de son impact sur le rendement financier des firmes. Selon cette recherche, malgré d'importantes F-A ces dernières années, il apparaît que les grandes firmes pharmaceutiques auraient un niveau d'endettement inférieur à des firmes d'industries de tailles et d'activités comparables. Selon ceci, les F-A seraient majoritairement financées via l'avoir des actionnaires. Il pourrait être intéressant d'élaborer un modèle de simulation permettant de comprendre les mécanismes qui permettent aux grandes firmes de procéder à des F-A tout en maintenant une valeur

marchande et un rendement financier jugé satisfaisant par les parties prenantes. Une telle étude devrait nécessairement être conduite par un chercheur en finance.

Une suite logique à cette recherche pourrait être d'étudier en profondeur les phénomènes de diversification, d'intégration et de risque des grandes firmes pharmaceutiques et de déterminer exactement pourquoi ces éléments viennent nuire aux taux de succès, puis au nombre d'approbations annuelles des grandes firmes de recherche pharmaceutique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Allaire, Yvan et Mihaela E. Firsirotu. 1993. *L'entreprise stratégique : Penser la stratégie*. Boucherville : Gaëtan Morin.
- Andrade, Gregor et al. 2001. "New Evidence and Perspectives on Mergers". *Journal of Economic Perspectives*, vol. 15, no. 2, p. 103-120.
- Andrade, Gregor et Erik Strafford. 2004. "Investigating the Economic Role of Mergers". *Journal of Corporate Finance*, vol. 10, p. 1-36.
- Anonyme. 2004. "Fixing the Drugs Pipeline". *The Economist*, vol. 370, no. 8366, p. 33.
- 2003a. "Urge to Merge". *Medical Marketing and Media*, vol. 38, no. 7, p. 110.
- 2003b. "Pharma and Biotech M&A Deal Activity Up in 2002". *Chemical Week*, vol. 165, no. 13, p. 43-44.
- 2003c. "Big Trouble for Big Pharma ; The Drugs Industry". *The Economist*, vol. 369, no. 8353, p. 67.
- 2000. "When Big Pharma Chases Mega Pharma". *Chief Executive*, no. 154, p. 45-45.
- 1999. "Drug-Induced Seizures". *The Economist*, vol. 353, no. 8145, p. 20.
- 1994. "Making a Meal of Mergers". *The Economist*, vol. 332, no. 7880, p. 87-89.
- Ansell, John. 2000. "The Billion Dollar Pyramid". *Pharmaceutical Executive*, vol. 20, no. 8, p. 64-69.
- Arora, Ashish et al. 2000. "The Nature and the Extent of the Market for Technology in Biopharmaceuticals". Consulté en ligne le 9/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.unisi.it>.
- ATD. 2002. "The Next-Generation Pharmaceutical Value Chain". Consulté en ligne le 10/3/2005. Disponible à l'adresse : <http://www.providersedge.com>.
- Banerjee, Pradip K. et al. 2001. "High Performance Drug Discovery : An Operating Model for New Era". Consulté en ligne le 10/3/2005. Disponible à l'adresse : <http://www.accenture.com>.
- Barrett, Amy et Kerry Capell. 2002. "Big Pharma : Getting Too Big for Its Own Good?". *Business Week*, no. 3793, p. 74.
- Bellaire, David R. 2001. "Merging for Scale Savings?". *Pharmaceutical Executive*, p. 4-9.
- Berenson, Alex. 2004. "News Analysis : Pricey Drug Trials Turn Up Few New Blockbusters". *The New York Times*, vol. 18 December 2004,

- Bogan, Christopher et Keith Symmers. 2001. "Marriages Made in Heaven?". *Pharmaceutical Executive*, vol. 1, p. 52-60.
- Bolten, Barbara M. et Tracy DeGregorio. 2002. "Trends in Development Cycles". *Nature Reviews*, vol. 1, no. 6, p. 335-336.
- Borchardt, John K. 2000. "Playing the Economics Game with Outsourcing". *Modern Drug Discovery*, vol. 3, p. 28-34.
- Bridgehead Technologies. 2000. "Mergers and Acquisitions in Pharmaceuticals". Consulté en ligne le 11/9/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.bridgehead.uk.com>.
- Carr, Geoffrey. 1998. "The Pharmaceutical Industry : Beyond the Behemoths". *The Economist*, vol. 346, no. 8056, p. S16-S19.
- Centerwatch. 2004. "Drugs Approved by the FDA". Consulté en ligne le 5/5/2005. Disponible à l'adresse : <http://www.centerwatch.com>.
- Christensen, Clayton M. 2001. "The Past and Future of Competitive Advantage". *MIT Sloan Management Review*, p. 105-109.
- Class, Selena. 2002. "Pharma Overview". *CENEAR*, vol. 80, no. 48, p. 39-49.
- Coase, Ronald H. 1937. "The Nature of the Firm". Consulté en ligne le 27/4/2004. Disponible à l'adresse : <http://people.bu.edu>.
- Cockburn, Iain et Rebecca Henderson. 1993. "Scale, Scope, and Spillovers : The Determinants of Research Productivity in Drug Discovery (Working Paper No. w4466)". Consulté en ligne le 12/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.nber.org>.
- Coe, Jennifer. 2002. "Networked Pharma : Innovative Strategies to Overcome Margin Deterioration". *Contract Pharma*, vol. June,
- Comanor, William S. 1986. "The Political Economy of the Pharmaceutical Industry". *Journal of Economic Literature*, vol. 24, no. 3, p. 1178-1217.
- , 1965. "Research and Technical Change in the Pharmaceutical Industry". *The Review of Economics and Statistics*, vol. 47, no. 2, p. 182-190.
- Danzon, Patricia M. et al. 2003a. "Mergers and Acquisitions in the Pharmaceutical and Biotech Industries". Consulté en ligne le 28/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://papers.ssrn.com>.
- , 2003b. "Productivity in Pharmaceutical-Biotechnology R&D : The Role of Experience and Alliances (Working Paper No. 9615)". Consulté en ligne le 7/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.nber.org>.

- , 2002. "Biotech-Pharmaceutical Alliances as a Signal of Asset and Firm Quality (Working Paper No. 9007)". Consulté en ligne le 7/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.nber.org>.
- Day, George S. et Paul J. H. Schoemaker. 2000. "Chapter one : A different Game". In George S. Day, Paul J. H. Schoemaker et R. E. Gunther, ed. *Wharton on Managing Emerging Technologies*. New York : Wiley, p. 480.
- DeStefano, Anthony. 2003. "Early-Phase Outsourcing : Bringing Outsourcing to the Value Chain Earlier". Consulté en ligne le 4/3/2004. Disponible à l'adresse : <http://contractpharma.com>.
- Demers, Julie. 2002. "Technology Sourcing, Many Business Today Rely on Takeovers to Acquire New Products and Technologies". *CMA Management*, vol. 76, no. 2,
- Depret, Marc-Hubert et Abdelillah Hamdouch. 2000. "Innovation Networks and Competitive Coalitions in the Pharmaceutical Industry : The Emergence and Structures of a New Industrial Organization". *European Journal of Economic and Social Systems*, vol. 14, no. 3, p. 229-270.
- Dickson, Michael et Jean-Paul Gagnon. 2004. "Key Factors in the Rising Cost of New Drug Discovery and Development". *Nature Reviews*, vol. 3, no. May, p. 417-429.
- DiMasi, Joseph A. 2001a. "New Drug Development in the United States from 1963 to 1999". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 69, no. 5, p. 286-296.
- , 2001b. "Winners and Losers in New Drug Innovation". Consulté en ligne le 21/11/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.cpsnet.com>.
- , 2000. "New Drug Innovation and Pharmaceutical Industry Structure : Trends in the Output of Pharmaceuticals Firms". *Drug Information Journal*, vol. 34, p. 1169-1194.
- , 1995. "Success Rates for New Drugs Entering Clinical Testing in the United States". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, no. 58, p. 1-14.
- DiMasi, Joseph A. et al. 2003. "The Price of Innovation : New Estimates of Drug Development Costs". *Journal of Health Economics*, vol. 22, p. 151-185.
- , 1995. "R&D Costs, Innovative Output and Firm Size in the Pharmaceutical Industry". *International Journal of the Economics of Business*, vol. 2, p. 201-219.
- , 1991. "Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry". *Journal of Health Economics*, vol. 10, p. 107-142.
- Drews, Jürgen. 2000. "Drug Discovery : A Historical Perspective". *Science*, vol. 287, p. 1960-1964.

- Drews, Jürgen et Stefan Ryser. 1996. "Innovation Deficit in the Pharmaceutical Industry". *Drug Information Journal*, vol. 30, p. 97-107.
- Eisenhardt, Kathleen M. 1989. "Agency Theory : An Assessment and Review". *Academy of Management Review*, vol. 14, no. 1, p. 57-74.
- Faust, Richard E. 1980. "The Impact of the 1962 Drug Amendments on the Research of the Pharmaceutical Industry". *Managerial and Decision Economics*, vol. 1, no. 4, p. 201-203.
- FDA. 2004. Consulté en ligne le 7/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.fda.gov/cder/>.
- Finkelstein, Stan N. et al. 2002a. "Getting to Rational Drug — at Last". *PharmaGenomics*, vol. 6, p. 18-22.
- , 2002b. "The coming Paradigm Shift in Pharmaceuticals". *PharmaGenomics*, vol. 5, p. 26-28.
- Fischette, Christine. 2004. "What Does Big Pharma Want From Biotech?". *APBN*, vol. 8, no. 10, p. 552-567.
- Flavin, John L. et al. 2001. "Outsourcing for the Future : Making the Transition from a Traditional Model to a Technology-Based Drug Discovery Service Partner". Consulté en ligne le 2/3/2004. Disponible à l'adresse : <http://contractpharma.com>.
- Forrester, Jay W. 1994. "Policies, Decisions, and Information Sources for Modeling". In Morecroft, John D.W. et John D. Sterman, ed. *Modeling for Learning Organizations*. Portland, Oregon : Productivity Press, p. 51-85.
- Frank, Richard G. 2003. " New Estimates of Drug Development Costs". *Journal of Health Economics*, vol. 22, p. 325-330.
- Gilbert, Jim et al. 2003. "Rebuilding Big Pharma's Business Model". *The Business & Medicine Report*, vol. 21, no. 10,
- Golbe, Debra L. et Lawrence J. White. 1993. "Catch a Wave : The Time Series Behaviour of Mergers". *The Review of Economics and Statistics*, vol. 75, no. 3, p. 493-499.
- Goldfarb, Debra. 2002. "Disruption : The Real Revolution". Consulté en ligne le 12/12/2003. Disponible à l'adresse : <http://.bio-itworld.com>.
- Gort, Michael. 1969. "An Economic Disturbance Theory of Mergers". *The Quarterly Journal of Economics*, vol. 83, no. 4, p. 624-642.
- Grabowski, Henry. 2002a. "Patents and New Product Development in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries". Consulté en ligne le 17/6/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.econ.duke.edu>.

- , 2002b. "Patents, Innovation and Access to New Pharmaceuticals". Consulté en ligne le 17/6/2003. Disponible à l'adresse : <http://econpapers.hhs.se>.
- Grabowski, Henry G. et al. 2002. "Returns on Research and Development for 1990s New Drug Introductions". *Pharmacoeconomics*, vol. 20, p. 11-29.
- Graves, Samuel B. et Nan S. Langowitz. 1993. "Innovative Productivity and Returns to Scale in the Pharmaceutical Industry". *Strategic Management Journal*, vol. 14, no. 8, p. 593-605.
- Hagedoorn, John et Geert Duysters. 2000. "The Effect of Mergers and Acquisitions on the Technological Performance of Companies in a High-Tech Environment". Consulté en ligne le 27/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.monash.edu>.
- Harford, Jarrad. 2004. "What Drives Mergers Waves?". Consulté en ligne le 6/7/2004. Disponible à l'adresse : <http://us.badm.washington.edu/>.
- Harris, Gardiner. 2002. "Why Drug Makers Are Failing in Quest for New Blockbusters". *The Wall Street Journal*, vol. 18 April 2002,
- Henderson, Rebecca. 2000. "Drug Industry Mergers Won't Necessarily Benefit R&D". *Research Technology Management*, vol. 43, no. 4, p. 10-12.
- Henderson, Rebecca et Iain Cockburn. 1997. "Firm Size and Research Productivity in Drug Discovery". Consulté en ligne le 12/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.mit.edu>.
- Hitt, Michael A. et al. 1991. "Are Acquisition a Poison Pill for Innovation?". *The Academy of Management Executive*, vol. 5, no. 4, p. 22-34.
- Hopkins, Thomas H. 1993. *Mergers, Acquisitions, and Divestitures : A Guide to their Impact for Investors and Directors*. Homewood, Illinois : Dow Jones-Irvin.
- IBM Business Consulting Services. 2002. "Pharma 2010 : The Threshold of Innovation". Consulté en ligne le 5/7/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.ibm.com>.
- IBM Global Industries. 2002. "Patient Recruitment : The Growing Challenge for Pharmaceutical Companies". Consulté en ligne le 19/6/2003. Disponible à l'adresse : <http://ibm.com>.
- IBM Life Sciences. 2002. "Pharmaceutical Clinical Development : The Future of Clinical Trials — How Genomics, Proteomics, and Technology are Changing the Clinical Development Process". Consulté en ligne le 21/7/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.ibm.com>.
- IMS. 2004. "World Review 2003". Consulté en ligne le 10/10/2005. Disponible à l'adresse : <http://www.ims-global.com>.

- 2003. "IMS Review : Steady But Not Stellar". Consulté en ligne le 6/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.imshealth.com>.
- 2002. "Insights Into Health : Aspects of the Canadian Pharmaceutical Market". Consulté en ligne le 6/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.imshealthcanada.com>.
- 2001. "M&A Drives Decade of Change". Consulté en ligne le 16/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.ims-global.com>.
- James, Barrie G. 1994. *The Pharmaceutical Industry in 2000 : Reinventing the Pharmaceutical Company*. London : The Economist Intelligence Unit.
- Jarvis, Lisa. 2003. "Battered Biotech Remains Driver for Innovation as M&As Surge". *Chemical Market Reporter*, vol. 263, no. 9, p. 6-7.
- Jensen, Elizabeth J. 1987. "Research Expenditures and the Discovery of New Drugs". *The Journal of Industrial Economics*, vol. 36, no. 1, p. 83-95.
- Jensen, Michael C. 1986. "Agency Costs of Free Cash Flow, Corporate Finance, and Takeovers". *American Economic Review*, vol. 76, no. 2, p. 323-329.
- Jensen, Michael C. et William H. Meckling. 1976. "Theory of the Firm : Managerial Behaviour, Agency Costs and Ownership Structure". *Journal of Financial Economics*, vol. 3, no. 4, p. 305-360.
- Jovanovic, Boyan et Peter Rousseau. 2002. "The Q-Theory of Mergers". Consulté en ligne le 28/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.econ.nyu.edu>.
- Kager, Patrick et Jan J. Malek. 2001. "Get Ready to Merge or Diverge". *Pharmaceutical Executive*, vol. 21, no. 8, p. 52-58.
- Kermani, Faiz et Pietro Bonacossa. 2003. "How to Effectively Allocate your Pharmaceutical R&D Investment". *Pharmaceutical Physician*, vol. 14, no. 2, p. 6-9.
- Kirkwood, Craig W. 1998. "System Dynamics Methods". Consulté en ligne le 2/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.public.asu.edu>.
- Koberstein, Wayne. 2000. "The Mergers : Miracles, Madness, or Mayhem?". *Pharmaceutical Executive*, vol. 20, no. 3, p. 48.
- Koenig, Michael E. D. 1992. "Business Process Redesign and the Productivity Paradox". Consulté en ligne le 14/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://web.simmons.edu>.
- Koenig, Michael E. D. et Elizabeth M. Mezick. 2004a. "Are Pharmaceutical Company Mergers Rational?". *The Scientist*, vol. 18, no. 8,

- , 2004b. "Impact of M&As on Research Productivity Within the Pharmaceutical Industry". *Scientometrics*, vol. 59, no. 1, p. 157-169.
- Lehman, Bruce. 2003. "The Pharmaceutical Industry and the Patent System". Consulté en ligne le 4/11/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.earthinstitute.columbia.edu>.
- Lichtenberg, Frank R. 2002. "Benefits and Costs of Newer Drugs : An Update (Working Paper No. 8996)". Consulté en ligne le 21/10/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.nber.org>.
- , 1998. "Pharmaceutical Innovation, Mortality Reduction, and Economic Growth (Working Paper No. 6569)". Consulté en ligne le 12/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.nber.org>.
- , 1996. "Do (More and Better) Drugs Keep People Out of Hospitals?". *American Economic Review*, vol. 86, no. 2,
- Lievano, R. J. 2003. "Disruptive Technologies : Opportunities for the Small Firm". Consulté en ligne le 13/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.umdcad.com>.
- Malerba, Franco et Luigi Orsenigo. 2002. "Innovation and Market Structure in the Dynamics of the Pharmaceutical Industry and Biotechnology : Towards a History-Friendly Model". *Industrial and Corporate Change*, vol. 11, no. 4, p. 667-703.
- , 2001. "Towards a History Friendly Model of Innovation, Market Structure and Regulation in the Dynamics of the Pharmaceutical Industry : The Age of Random Screening". Consulté en ligne le 5/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://ideas.repec.org/p/cri/cespri/wp124.html>.
- Matthews, Merrill Jr. 2002. "From Inception to Ingestion : The Cost of Creating New Drugs". Consulté en ligne le 4/1/2005. Disponible à l'adresse : <http://www.ipi.org>.
- McBeath, Ian et Jeffrey Bacha. 2001. "Mergers and Acquisitions : A Consideration of the Drivers and Hurdles". *Journal of Commercial Biotechnology*, vol. 8, no. 2, p. 147-149.
- McKinnon, Robert et al. 2004. "Crisis? What Crisis? A Fresh Diagnosis of Big Pharma's R&D Productivity Crunch". Consulté en ligne le 15/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.marakon.com>.
- Mergent. 2004. "The North America Pharmaceuticals Sectors : A Company and Industry Analysis". Consulté en ligne le 22/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://industry.mergent.com>.
- , 2003. "The North America Pharmaceuticals Sectors : A Company and Industry Analysis". Consulté en ligne le 14/3/2004. Disponible à l'adresse : <http://industry.mergent.com>.

- Morecroft, John D. W. et John D. Sterman. 1994. *Modeling for Learning Organizations*. Portland, Oregon : Productivity Press.
- Mullin, Rick. 2004. "Priming the Pipeline". *Chemical & Engineering News*, vol. 82, no. 7, p. 23-42.
- Myers, Stewart C. et Nicolas S. Majluf. 1984. "Corporate Financing and Investment Decisions When Firms Have Information that Investors Do Not Have (Working Paper No. 1396)". Consulté en ligne le 7/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.nber.org>.
- National Health Policy. 2000. "Pharmaceutical Marketplace Dynamics". *Issue Brief*, no. 755, p. 13.
- Office of Technology Assessment (OTA). 1993. *Pharmaceutical R&D : Costs, Risks and Rewards*. Washington DC : Government Printing Office.
- Pavlou, Alex K. 2003. "Biotechnology M&A Insight : Deals and Strategies". *Journal or Commercial Biotechnology*, vol. 10, no. 1, p. 85-91.
- Petkantchin, Valentin. 2004. "Comment déterminer la valeur des nouveaux médicaments". Consulté en ligne le 12/11/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.iedm.org>.
- PhRMA. 2004. "Pharmaceutical Industry Profile 2004". Consulté en ligne le 28/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.phrma.org>.
- 2003. "Pharmaceutical Industry Profile 2003". Consulté en ligne le 6/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.phrma.org>.
- Piachaud, Bianca S. et Fotios Moustakis. 2000. "Is There a Valid Case for Mergers Within the Defence and Pharmaceutical industry". *The Journal of World Affairs*, vol. 3, no. 4,
- Pisano, Gary P. 1990. "The R&D Boundaries of the Firm : An Empirical Analysis". *Administrative Science Quarterly*, vol. 35, no. 1, p. 15-176.
- Preziosi, Paolo. 2004. "Science, Pharmacoeconomics and Ethics in Drug R&D : A Sustainable Future Scenario?". *Nature Reviews*, vol. 3, no. June, p. 521-526.
- PricewaterhouseCoopers. 2003a. "The Future of Pharma : Back to Basics". Consulté en ligne le 14/12/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.pwcglobal.com>.
- 2003b. "Insights : Annual Report 2002". Consulté en ligne le 22/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.pwc.com>.
- 2003c. "The Pharmaceutical Industry in Figures". Consulté en ligne le 22/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.efpia.org>.

- 2003d. "Pharmaceutical Sector Insights : Analysis and Opinions on Merger and Acquisition Activity. Annual Report 2002". Consulté en ligne le 17/6/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.pwcglobal.com>.
- 2002a. "The New Era of Portfolio Management at Big Pharmaceuticals". *Issues Update*, vol. 2, no. 7,
- 2002b. "Insights : Annual Report 2001". Consulté en ligne le 22/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.pwc.com>.
- 2002c. "Pharmaceutical Sector Insights : Analysis and Opinions on Merger and Acquisition Activity. Annual Report 2001". Consulté en ligne le 17/6/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.pwcglobal.com>.
- 1999. "Pharma 2005 : Silicon Rally, The Race to e-R&D". Consulté en ligne le 7/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.pwcglobal.com>.
- 1998a. "Pharmaceutical Sector 1997". Consulté en ligne le 22/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.pwcglobal.com>.
- 1998b. "Pharma 2005 : An Industrial Revolution in R&D". Consulté en ligne le 12/4/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.pwcglobal.com>.
- Public Citizen. 2001. "Rx R&D Myths : The Case Against the Drug Industry's R&D "Scare Card"". Consulté en ligne le 22/7/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.citizen.org>.
- Quinn, James Brian et Frederick G. Hilmer. 1995. "Make Versus Buy : Strategic Outsourcing". *The McKinsey Quarterly*, no. 1, p. 48-70.
- Ratti, Emiliangelo et David Trist. 2001. "Continuing Evolution of the Drug Discovery Process in the Pharmaceutical Industry". *Pure Applied Chemistry*, vol. 73, no. 1, p. 67-75.
- Roberts, Edward B. 1978. *Managerial Applications of System Dynamics*. Cambridge, Massachusetts : Productivity Press.
- Scherer, F. M. 1993. "Pricing, Profits, and Technological Progress in the Pharmaceutical Industry". *The Journal of Economic Perspectives*, vol. 7, no. 3, p. 97-115.
- Scherer, F. M. et David Ross. 1990. *Industrial Market Structure and Economic Performance 3rd Edition*. Boston, Massachusetts : Houghton Mifflin Company.
- Shaywitz, David A. et Dennis A. Ausiello. 2000. "Can Drug Giants Survive the Biomedical Revolution?". *The Wall Street Journal*, no. 8 Feb 2000, p. A26.

- Simon, Herbert A. 1957. *Models and Man : Social and Rational*. New York : John Wiley & Sons Inc.
- Sterman, John D. 2001. "System Dynamics Modeling : Tools for Learning in a Complex World". *California Management Review*, vol. 43, no. 4, p. 8-25.
- 2000. *Business Dynamics ; Systems Thinking and Modeling for a Complex World*. Boston : The McGraw-Hill Companies.
- Stuckey, John et David White. 1993. "When and When Not to Vertically Integrate". *Sloan Management Review*, vol. 34, no. 3, p. 74-83.
- Subramaniam, Swami. 2003. "Productivity and Attrition : Key Challenges for Biotech and Pharma". *Drug Discovery Today*, vol. 8, no. 12, p. 513-515.
- System Dynamics Society. 2004. Consulté en ligne le 5/5/2004. Disponible à l'adresse : <http://systemdynamics.org>.
- The Boston Consulting Group. 2004a. "Rising to the Productivity Challenge : A Strategic Framework for Biopharma". Consulté en ligne le 7/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.bcg.com>.
- 2004b. "Making Innovation Pay". Consulté en ligne le 7/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.bcg.com>.
- 2004c. "Good Governance Gives Good Value : Rising the Productivity Challenge in Biopharma R&D". Consulté en ligne le 7/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.bcg.com>.
- 2001. "A Revolution in R&D : How Genomics and Genetics are Transforming the Biopharmaceutical Industry". Consulté en ligne le 11/6/2003. Disponible à l'adresse : <http://www.bcg.com>.
- Thompson, David E. 2001. "Get Big Enough (But Not Too Big) to Source Innovation". *Research Technology Management*, vol. 44, no. 6, p. 22-25.
- Tollman, Peter et al. 2001. "Evaluating the Costs of Genomics-Based Drug Research". *Chemical Market Reporter*, vol. 260, no. 5, p. 19-22.
- Tufts CSDD. 2004. "Outlook 2004". Consulté en ligne le 29/12/2004. Disponible à l'adresse : <http://csdd.tufts.edu>.
- 2003a. "Outlook 2003". Consulté en ligne le 7/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://csdd.tufts.edu>.
- 2003b. "Post-Approval R&D Raises Total Drug Development Costs to \$897 Million". *Impact Report*, vol. 5, no. 3,

- , 2000. "Pharmaceutical Industry Innovation is More Dispersed Despite M&A Activity". Consulté en ligne le 7/1/2004. Disponible à l'adresse : <http://csdd.tufts.edu>.
- Ulrich, Roger et Stephen H. Friend. 2002. "Toxicogenomics and Drug Discovery : Will New Technologies Help us Produce Better Drugs?". *Nature*, vol. 1, no. 1, p. 84-88.
- Van Arnum, Patricia. 2000. "Is Pharma M&A the Key to Strengthening the Pipeline?". *Chemical Market Reporter*, vol. 258, no. 8, p. FR3-FR6.
- Williams, Alan. 2001. "Consolidation Revisited". *Journal of Commercial Biotechnology*, vol. 8, no. 2, p. 130-140.
- Williamson, Oliver E. 1986. "Transaction-Costs Economics : The Governance of Contractual Relations". In Jay B. Barney et William G. Ouchi, ed. *Organizational Economics : Toward a New Paradigm for Understanding and Studying Organizations*. San Francisco, California : Jossey-Bass Publishers, p. 98-129.
- , 1975. *Markets and Hierarchies : Analysis and Antitrust Implications*. New York : The Free Press.
- Wood Mackenzie. 2003. "Who Will Emerge From the Current R&D Productivity Crisis". Consulté en ligne le 10/11/2004. Disponible à l'adresse : <http://www.woodmackenzie.com/>.

## APPENDICE A : DICTIONNAIRE DES VARIABLES DU DIAGRAMME N-T

Le tableau suivant a été créé afin de définir chacune des variables utilisées dans la conception du modèle de simulation. Les variables sont classées par ordre alphabétique.

Variable	Définition	Mesure	Source
Actifs_tangibles	Variable de taux permettant de déterminer la valeur annuelle des propriétés, usines et équipements	\$ US	Base de données
Autres_Coûts	Variable de taux permettant de déterminer les coûts totaux annuels excluant les coûts annuels en R-D des NME	\$ US	Base de données
Autres_revenus	Variable de taux indiquant le pourcentage de revenus provenant d'activités autres que la découverte et la fabrication de NME	%	Base de données
BNA	Variable de taux permettant de déterminer le bénéfice net annuel	\$ US	Base de données
Budget_RD_NME	Variable de taux permettant de déterminer le budget annuel de R-D attribué aux NME	\$ US	Base de données
C1	Variable de niveau indiquant le nombre de molécules à l'étape des essais cliniques de phase 1	Unités	N/A
C2	Variable de niveau indiquant le nombre de molécules à l'étape des essais cliniques de phase 2	Unités	N/A
C3	Variable de niveau indiquant le nombre de molécules à l'étape des essais cliniques de phase 3	Unités	N/A
Coût_total	Variable de taux permettant de déterminer le coût total annuel des opérations	\$ US	Base de données
Coûts_Marketing	Variable de taux permettant de déterminer la valeur annuelle des investissements en marketing	\$ US	Base de données
Croiss_Désirée	Constante indiquant le pourcentage annuel de croissance des ventes désiré	%	Base de données
D	Variable de niveau indiquant le nombre de molécules à l'étape de la découverte	Unités	N/A
DélaiC1	Constante indiquant le temps de R-D pour la phase 1 des essais cliniques	Années	PhRMA (2004)
DélaiC2	Constante indiquant le temps de R-D pour la phase 2 des essais cliniques	Années	PhRMA (2004)
DélaiC3	Constante indiquant le temps de R-D pour la phase 3 des essais cliniques	Années	PhRMA (2004)
DélaiD	Constante indiquant le temps de R-D pour la phase de la découverte	Années	PhRMA (2004)

Variable	Définition	Mesure	Source
DélaiNDA	Constante indiquant le temps d'étude de la FDA pour approuver un médicament	Années	PhRMA (2004)
DifférentielREV	Variable de taux permettant de transformer un écart monétaire en un nombre de NME à acquérir	\$ US	N/A
Écart_Rev	Variable de taux permettant d'obtenir l'écart entre les revenus actuels et visés	\$ US	N/A
ÉchecC1	Variable de taux permettant de transformer les variables TXSE	%	N/A
ÉchecC2	Variable de taux permettant de transformer les variables TXSE	%	N/A
ÉchecC3	Variable de taux permettant de transformer les variables TXSE	%	N/A
ÉchecD	Variable de taux permettant de transformer les variables TXSE	%	N/A
FA_mol_totales	Variable de niveau indiquant le nombre total de molécules en développement obtenues via les F-A	Unités	N/A
FA_molécules	Variable de taux permettant de déterminer le nombre annuel de molécules en développement obtenues via les F-A	Unités	N/A
FA_NME_An	Variable de taux indiquant le nombre de NME obtenues annuellement via les F-A	Unités	N/A
FA_NME_total	Variable de taux indiquant le nombre total de NME obtenues via les F-A	Unités	N/A
FA_NME_VIE	Variable de taux permettant de limiter le cycle de vie des NME obtenues via les F-A	Années	N/A
FAC1	Variable de taux permettant d'intégrer à la filière de R-D les molécules en développement obtenues lors des F-A	Années	N/A
FAC2	Variable de taux permettant d'intégrer à la filière de R-D les molécules en développement obtenues lors des F-A	Années	N/A
FAC3	Variable de taux permettant d'intégrer à la filière de R-D les molécules en développement obtenues lors des F-A	Années	N/A
Intrants	Constante indiquant le nombre de molécules sélectionnées qui sont injectées annuellement dans la filière de R-D	Unités	N/A
NDA	Variable de niveau indiquant le nombre de molécules à l'étape de la demande d'approbation	Unités	N/A
NivDiversification	Variable de taux permettant de déterminer le niveau de diversification du portefeuille de R-D	Indice	N/A
NivIntégration	Variable de taux permettant de déterminer le niveau d'intégration	Indice	N/A
NivRevenus	Variable de taux permettant de déterminer le niveau des revenus	Indice	N/A
NivRisque	Variable de taux permettant de déterminer le niveau de risque des recherches en cours	Indice	N/A
NME	Variable de niveau indiquant le nombre de NME fabriquées	Unités	N/A

Variable	Définition	Mesure	Source
NME_revenus	Variable de taux permettant d'obtenir la valeur annuelle des revenus générés par le portefeuille de NME	\$ US	N/A
NME_RMA	Variable de niveau permettant d'obtenir le revenu annuel moyen par NME	\$ US	N/A
Pér_Brev	Variable de taux limitant le cycle de vie du produit	Années	N/A
PortefeuilleNME	Variable de taux indiquant le nombre total de produits dans le portefeuille	Unités	N/A
réinv	Constante indiquant le pourcentage annuel de réinvestissement des ventes en R-D de NME	%	Base de données
Rev_an_préc	Variable de taux permettant d'obtenir le revenu de l'année précédente	\$ US	N/A
Rev_cumulés	Variable de niveau permettant de cumuler les revenus pour la durée de la simulation	\$ US	N/A
RTA	Variable de taux permettant d'obtenir le revenu total annuel	\$ US	N/A
RTA_1990	Variable de taux permettant d'obtenir le revenu total de l'année 1990	\$ US	Base de données
RTA_visé	Variable de taux permettant d'obtenir le revenu visé pour l'année en cours	Dollars US	N/A
SuccèsC1	Variable de taux indiquant le nombre de molécules ayant franchi la première période des essais cliniques	%	N/A
SuccèsC2	Variable de taux indiquant le nombre de molécules ayant franchi la deuxième période des essais cliniques	%	N/A
SuccèsC3	Variable de taux indiquant le nombre de molécules ayant franchi la troisième période des essais cliniques	%	N/A
SuccèsD	Variable de taux indiquant le nombre de molécules ayant franchi la période de la découverte	%	N/A
SuccèsNDA	Variable de taux indiquant le nombre de molécules ayant été approuvées	%	N/A
TCA	Variable de niveau indiquant le taux de croissance annuel des revenus visés	N/A	N/A
Tx_de_croiss	Variable de taux permettant de calculer le taux de croissance annuel des revenus visés	N/A	Base de données
TxFAC1	Variable de taux permettant de répartir le nombre de molécules obtenues via les F-A selon les différentes phases de développement	Unités	N/A
TxFAC2	Variable de taux permettant de répartir le nombre de molécules obtenues via les F-A selon les différentes phases de développement	Unités	N/A

Variable	Définition	Mesure	Source
TxFAC3	Variable de taux permettant de répartir le nombre de molécules obtenues via les F-A selon les différentes phases de développement	Unités	N/A
TxRev	Variable de taux permettant d'obtenir l'augmentation annuelle de la valeur moyenne des NME	\$ US	N/A
TxRMA	Constante indiquant le taux de croissance de la valeur annuelle des NME	\$ US	N/A
TxSEC1	Variable de taux indiquant la probabilité de succès/échec pour la phase 1 des essais cliniques	%	DiMasi (1995), Grabowski (2002b), PhRMA (2003), FDA (2004), Preziosi (2004)
TxSEC2	Variable de taux indiquant la probabilité de succès/échec pour la phase 2 des essais cliniques	%	DiMasi (1995), Grabowski (2002b), PhRMA (2003), FDA (2004), Preziosi (2004)
TxSEC3	Variable de taux indiquant la probabilité de succès/échec pour la phase 3 des essais cliniques	%	DiMasi (1995), Grabowski (2002b), PhRMA (2003), FDA (2004), Preziosi (2004)
TxSED	Variable de taux indiquant la probabilité de succès/échec pour la phase de la découverte	%	DiMasi (1995), Grabowski (2002b), PhRMA (2003), FDA (2004), Preziosi (2004)
VarTxSuccès	Variable de taux indiquant la variation du taux de succès selon divers indicateurs de taille	%	N/A

## APPENDICE B : ÉQUATIONS ET VALEURS INITIALES DU DIAGRAMME N-T

Le tableau suivant a été créé afin d'exposer les équations et les valeurs initiales de chacune des variables utilisées dans la conception du modèle de simulation. Les variables sont classées par ordre alphabétique :

Variable	Équation	Valeur initiale
Actifs_tangibles	RTA*.35	-
Autres_Coûts	RTA*.40	-
Autres_revenus	NME_revenus*.428571429	-
BNA	RTA-Coût_total	-
Budget_RD_NME	RTA*réinv	-
C1	+dt*FAC2-dt*SuccèsC1-dt*ÉchecC1+dt*SuccèsD	0
C2	+dt*FAC3+dt*SuccèsC1-dt*ÉchecC2-dt*SuccèsC2	0
C3	-dt*ÉchecC3-dt*SuccèsC3+dt*SuccèsC2	0
Coût_total	Coûts_Marketing+Autres_Coûts+Budget_RD_NME	-
Coûts_Marketing	RTA*.32	-
Croiss_Désirée	-	.1125
D	+dt*FAC1-dt*ÉchecD+dt*Intrants-dt*SuccèsD	0
DélaiC1	-	1
DélaiC2	-	2
DélaiC3	-	3
DélaiD	-	4
DélaiNDA	-	2
DifférentielREV	IF(Écart_Rev<=0, 0 OTHERWISE, Écart_Rev/NME_RMA)	-
Écart_Rev	IF(TIME<1990, 0 OTHERWISE, (RTA_visé-Rev_an_préc))	-
ÉchecC1	DELAYPPL(SuccèsD,DelaiC1,0)*(1-TxSEC1)	-
ÉchecC2	DELAYPPL(SuccèsC1,DelaiC2,0)*(1-TxSEC2)	-
ÉchecC3	DELAYPPL(SuccèsC2,DelaiC3,0)*(1-TxSEC3)	-
ÉchecD	DELAYPPL(Intrants,DelaiD,0)*(1-TxSED)	-
FA_mol_totales	+dt*FA_molécules	0
FA_molécules	DifférentielREV*5	-
FA_NME_An	DifférentielREV	-
FA_NME_total	-dt*FA_NME_VIE+dt*FA_NME_An	0
FA_NME_VIE	DELAYPPL(FA_NME_An,5,0)	-
FAC1	TxFAC1	-
FAC2	TxFAC2	-
FAC3	TxFAC3	-
Intrants	-	70000

Variable	Équation	Valeur initiale
NDA	-dt*SuccèsNDA+dt*SuccèsC3	0
NivDiversification	GRAPH(NivRevenus, 0.28,0.12, [0.258, 0.26, 0.313, 0.408, 0.541, 0.704, 0.891, 1.096, 1.313, 1.535, 1.756, 1.969, 2.169, 2.349, 2.502, 2.622, 2.703, 2.739, 2.723" Min :0.258 ; Max :2.723"])	-
NivIntégration	GRAPH(NivRevenus, 0.28, 0.12, [0.289, 0.477, 0.628, 0.75, 0.85, 0.933, 1.008, 1.081, 1.158, 1.246, 1.352, 1.483, 1.645, 1.845, 2.09, 2.387, 2.742, 3.162, 3.653" Min :0.289 ; Max :3.653"])	-
NivRevenus	GRAPH(Rev_an_préc, 50000000000, 20000000000, [0.28, 0.39, 0.51, 0.62, 0.73, 0.84, 0.96, 1.07, 1.18, 1.29, 1.4, 1.52, 1.63, 1.74, 1.85, 1.97, 2.08, 2.19, 2.3" Min :0.28 ; Max :2.3"])	-
NivRisque	GRAPH(NivRevenus, 0.28, 0.12, [0.248, 0.421, 0.558, 0.668, 0.76, 0.843, 0.927, 1.021, 1.134, 1.276, 1.456, 1.683, 1.966, 2.315, 2.739, 3.248, 3.85, 4.556, 5.374" Min :0.248 ; Max :5.374"])	N/A
NME	+dt*SuccèsNDA-dt*Pér_Brev	0
NME_revenus	PortefeuilleNME*NME_RMA	-
NME_RMA	+dt*TxFAC1	33265729.26
Pér_Brev	DELAYPPL(SuccèsNDA,10,0)	-
PortefeuilleNME	NME+FA_NME_total	-
réinv	-	.10
Rev_an_préc	Rev_cumulés-DELAYPPL(Rev_cumulés,1,0)	-
Rev_cumulés	+dt*RTA	0
RTA	NME_revenus+Autres_revenus	-
RTA_1990	SAMPLE(RTA,1990, 200, 0)	-
RTA_visé	TCA*RTA_1990	-
SuccèsC1	DELAYPPL(SuccèsD,DelaiC1,0)*TxSEC1+TxFAC2	-
SuccèsC2	DELAYPPL(SuccèsC1,DelaiC2,0)*TxSEC2+TxFAC3	-
SuccèsC3	DELAYPPL(SuccèsC2,DelaiC3,0)*TxSEC3	-
SuccèsD	DELAYPPL(Intrants,DelaiD,0)*TxSED+TxFAC1	-
SuccèsNDA	DELAYPPL(SuccèsC3,DelaiNDA,0)	-
TCA	+dt*TxFAC1	1
TxFAC1	IF(TIME<1990, 0 OTHERWISE, (Croiss_Désir*TCA))	-
TxFAC2	FA_molécules*.55	-
TxFAC3	FA_molécules*.25	-
TxFAC4	FA_molécules*.20	-
TxFAC5	FA_molécules*.15	-
TxFAC6	FA_molécules*.10	-
TxFAC7	FA_molécules*.05	-
TxFAC8	FA_molécules*.02	-
TxFAC9	FA_molécules*.01	-
TxFAC10	FA_molécules*.005	-
TxFAC11	FA_molécules*.002	-
TxFAC12	FA_molécules*.001	-
TxFAC13	FA_molécules*.0005	-
TxFAC14	FA_molécules*.0002	-
TxFAC15	FA_molécules*.0001	-
TxFAC16	FA_molécules*.00005	-
TxFAC17	FA_molécules*.00002	-
TxFAC18	FA_molécules*.00001	-
TxFAC19	FA_molécules*.000005	-
TxFAC20	FA_molécules*.000002	-
TxFAC21	FA_molécules*.000001	-
TxFAC22	FA_molécules*.0000005	-
TxFAC23	FA_molécules*.0000002	-
TxFAC24	FA_molécules*.0000001	-
TxFAC25	FA_molécules*.00000005	-
TxFAC26	FA_molécules*.00000002	-
TxFAC27	FA_molécules*.00000001	-
TxFAC28	FA_molécules*.000000005	-
TxFAC29	FA_molécules*.000000002	-
TxFAC30	FA_molécules*.000000001	-
TxFAC31	FA_molécules*.0000000005	-
TxFAC32	FA_molécules*.0000000002	-
TxFAC33	FA_molécules*.0000000001	-
TxFAC34	FA_molécules*.00000000005	-
TxFAC35	FA_molécules*.00000000002	-
TxFAC36	FA_molécules*.00000000001	-
TxFAC37	FA_molécules*.000000000005	-
TxFAC38	FA_molécules*.000000000002	-
TxFAC39	FA_molécules*.000000000001	-
TxFAC40	FA_molécules*.0000000000005	-
TxFAC41	FA_molécules*.0000000000002	-
TxFAC42	FA_molécules*.0000000000001	-
TxFAC43	FA_molécules*.00000000000005	-
TxFAC44	FA_molécules*.00000000000002	-
TxFAC45	FA_molécules*.00000000000001	-
TxFAC46	FA_molécules*.000000000000005	-
TxFAC47	FA_molécules*.000000000000002	-
TxFAC48	FA_molécules*.000000000000001	-
TxFAC49	FA_molécules*.0000000000000005	-
TxFAC50	FA_molécules*.0000000000000002	-
TxFAC51	FA_molécules*.0000000000000001	-
TxFAC52	FA_molécules*.00000000000000005	-
TxFAC53	FA_molécules*.00000000000000002	-
TxFAC54	FA_molécules*.00000000000000001	-
TxFAC55	FA_molécules*.000000000000000005	-
TxFAC56	FA_molécules*.000000000000000002	-
TxFAC57	FA_molécules*.000000000000000001	-
TxFAC58	FA_molécules*.0000000000000000005	-
TxFAC59	FA_molécules*.0000000000000000002	-
TxFAC60	FA_molécules*.0000000000000000001	-
TxFAC61	FA_molécules*.00000000000000000005	-
TxFAC62	FA_molécules*.00000000000000000002	-
TxFAC63	FA_molécules*.00000000000000000001	-
TxFAC64	FA_molécules*.000000000000000000005	-
TxFAC65	FA_molécules*.000000000000000000002	-
TxFAC66	FA_molécules*.000000000000000000001	-
TxFAC67	FA_molécules*.0000000000000000000005	-
TxFAC68	FA_molécules*.0000000000000000000002	-
TxFAC69	FA_molécules*.0000000000000000000001	-
TxFAC70	FA_molécules*.00000000000000000000005	-
TxFAC71	FA_molécules*.00000000000000000000002	-
TxFAC72	FA_molécules*.00000000000000000000001	-
TxFAC73	FA_molécules*.000000000000000000000005	-
TxFAC74	FA_molécules*.000000000000000000000002	-
TxFAC75	FA_molécules*.000000000000000000000001	-
TxFAC76	FA_molécules*.0000000000000000000000005	-
TxFAC77	FA_molécules*.0000000000000000000000002	-
TxFAC78	FA_molécules*.0000000000000000000000001	-
TxFAC79	FA_molécules*.00000000000000000000000005	-
TxFAC80	FA_molécules*.00000000000000000000000002	-
TxFAC81	FA_molécules*.00000000000000000000000001	-
TxFAC82	FA_molécules*.000000000000000000000000005	-
TxFAC83	FA_molécules*.000000000000000000000000002	-
TxFAC84	FA_molécules*.000000000000000000000000001	-
TxFAC85	FA_molécules*.0000000000000000000000000005	-
TxFAC86	FA_molécules*.0000000000000000000000000002	-
TxFAC87	FA_molécules*.0000000000000000000000000001	-
TxFAC88	FA_molécules*.00000000000000000000000000005	-
TxFAC89	FA_molécules*.00000000000000000000000000002	-
TxFAC90	FA_molécules*.00000000000000000000000000001	-
TxFAC91	FA_molécules*.000000000000000000000000000005	-
TxFAC92	FA_molécules*.000000000000000000000000000002	-
TxFAC93	FA_molécules*.000000000000000000000000000001	-
TxFAC94	FA_molécules*.0000000000000000000000000000005	-
TxFAC95	FA_molécules*.0000000000000000000000000000002	-
TxFAC96	FA_molécules*.0000000000000000000000000000001	-
TxFAC97	FA_molécules*.00000000000000000000000000000005	-
TxFAC98	FA_molécules*.00000000000000000000000000000002	-
TxFAC99	FA_molécules*.00000000000000000000000000000001	-
TxFAC100	FA_molécules*.000000000000000000000000000000005	-
TxFAC101	FA_molécules*.000000000000000000000000000000002	-
TxFAC102	FA_molécules*.000000000000000000000000000000001	-
TxFAC103	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000005	-
TxFAC104	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000002	-
TxFAC105	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000001	-
TxFAC106	FA_molécules*.00000000000000000000000000000000005	-
TxFAC107	FA_molécules*.00000000000000000000000000000000002	-
TxFAC108	FA_molécules*.00000000000000000000000000000000001	-
TxFAC109	FA_molécules*.000000000000000000000000000000000005	-
TxFAC110	FA_molécules*.000000000000000000000000000000000002	-
TxFAC111	FA_molécules*.000000000000000000000000000000000001	-
TxFAC112	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000000005	-
TxFAC113	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000000002	-
TxFAC114	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000000001	-
TxFAC115	FA_molécules*.00000000000000000000000000000000000005	-
TxFAC116	FA_molécules*.00000000000000000000000000000000000002	-
TxFAC117	FA_molécules*.00000000000000000000000000000000000001	-
TxFAC118	FA_molécules*.000000000000000000000000000000000000005	-
TxFAC119	FA_molécules*.000000000000000000000000000000000000002	-
TxFAC120	FA_molécules*.000000000000000000000000000000000000001	-
TxFAC121	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000000000005	-
TxFAC122	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000000000002	-
TxFAC123	FA_molécules*.0000000000000000000000000000000000000001	-
TxFAC124	FA_molécules*.005	-
TxFAC125	FA_molécules*.002	-
TxFAC126	FA_molécules*.001	-
TxFAC127	FA_molécules*.0005	-
TxFAC128	FA_molécules*.0002	-
TxFAC129	FA_molécules*.0001	-
TxFAC130	FA_molécules*.005	-
TxFAC131	FA_molécules*.002	-
TxFAC132	FA_molécules*.001	-
TxFAC133	FA_molécules*.0005	-
TxFAC134	FA_molécules*.0002	-
TxFAC135	FA_molécules*.0001	-
TxFAC136	FA_molécules*.005	-
TxFAC137	FA_molécules*.002	-
TxFAC138	FA_molécules*.001	-
TxFAC139	FA_molécules*.0005	-
TxFAC140	FA_molécules*.0002	-
TxFAC141	FA_molécules*.0001	-
TxFAC142	FA_molécules*.005	-
TxFAC143	FA_molécules*.002	-
TxFAC144	FA_molécules*.001	-
TxFAC145	FA_molécules*.0005	-
TxFAC146	FA_molécules*.0002	-
TxFAC147	FA_molécules*.0001	-
TxFAC148	FA_molécules*.005	-
TxFAC149	FA_molécules*.002	-
TxFAC150	FA_molécules*.001	-
TxFAC151	FA_molécules*.0005	-
TxFAC152	FA_molécules*.0002	-
TxFAC153	FA_molécules*.0001	-
TxFAC154	FA_molécules*.005	-
TxFAC155	FA_molécules*.002	-
TxFAC156	FA_molécules*.001	-
TxFAC157	FA_molécules*.0005	-
TxFAC158	FA_molécules*.0002	-
TxFAC159	FA_molécules*.0001	-
TxFAC160	FA_molécules*.005	-
TxFAC161	FA_molécules*.002	-
TxFAC162	FA_molécules*.001	-
TxFAC163	FA_molécules*.0005	-
TxFAC164	FA_molécules*.0002	-
TxFAC165	FA_molécules*.0001	-
TxFAC166	FA_molécules*.005	-
TxFAC167	FA_molécules*.002	-
TxFAC168	FA_molécules*.001	-
TxFAC169	FA_molécules*.0005	-
TxFAC170	FA_molécules*.0002	

Variable	Équation	Valeur initiale
TxSED	.001*VarTxSuccès	-
VarTxSuccès	IF(TIME<1990, 1 OTHERWISE, ((2.97164254170975 + (-6.2333196587328 * NivIntégration^1 + 0.743453565346119 * NivDiversification^1 + -0.433423231656369 * NivRisque^1 + 5.72327238954607 * NivIntégration^2+-0.608037973319555 * NivDiversification^2 + -0.314740856493171 * NivRisque^2 + -1.65224209738757 * NivIntégration^3 + 0.191679696547889 * NivDiversification^3 + 0.101754698723198 * NivRisque^3))))))	-

### APPENDICE C : DIAGRAMME D'INFLUENCE INITIAL

