

## COMMENT DETERMINER EN AMONT L'EFFORT D'INNOVATION D'UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE ?

### VISCOS : UN MODELE DYNAMIQUE DE PORTEFEUILLE DE PROJETS DE NOUVEAUX PRODUITS

**D. GOURC**

Ecole des Mines d'Albi-Carmaux  
Campus Jarlard, Route de Teillet  
81013 ALBI (France)  
didier.gourc@enstimac.fr

**S. BOUGARET**

MANAGEOS  
Le moulin de Souleilla  
31460 FRANCARVILLE (France)  
sophie.bougaret@wanadoo.fr

**RESUME :** *Le développement d'un nouveau produit est soumis à de nombreuses incertitudes dont celle de ne pas aboutir à la mise sur le marché du produit espéré. Pour pallier à ce risque, ces entreprises augmentent leur chance d'obtenir au moins un produit en développant en parallèle plusieurs projets. L'objet de notre travail est ici de proposer un modèle d'aide à la détermination de l'effort d'innovation que les structures de R&D doivent réaliser en amont pour satisfaire aux objectifs stratégiques de la société. Les objectifs sont matérialisés par le nombre de produits à lancer. Nos travaux s'inscrivent dans le cadre de l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement des projets de développement de nouveaux médicaments. Nous présenterons, dans un premier temps les spécificités des projets de ce secteur qui ont guidés nos travaux, puis poursuivrons par une revue de la littérature sur le management des portefeuilles de projets pharmaceutiques. Dans un deuxième temps, nous développerons notre approche de modélisation de la dynamique des portefeuilles de projets ainsi qu'une application. Pour terminer, nous analyserons les résultats obtenus.*

**MOTS-CLES :** *développement de nouveau produit, projets de R&D, industrie pharmaceutique, risque, portefeuille de projets, simulation de portefeuille*

#### 1. INTRODUCTION

Un portefeuille de produits commercialisés bien équilibré est un véritable gage de pérennité pour une société assurant le développement de ces nouveaux produits. C'est en effet grâce aux bénéfices que dégage la commercialisation de ces produits que l'entreprise peut investir dans des études de R&D visant à développer les futurs produits qui à leurs tours viendront augmenter la profitabilité. On comprend ainsi aisément tout l'intérêt, pour les dirigeants de l'entreprise, de réfléchir sur les ambitions en terme de produits futurs.

Mener cette réflexion précocement est d'autant plus crucial que les cycles de développement sont dans bien des secteurs de l'ordre de plusieurs années, celui d'un médicament par exemple est de l'ordre de 7 à 10 années.

Par ailleurs, le développement d'un nouveau produit, comme un médicament, est soumis à de nombreuses incertitudes dont celle de ne pas aboutir à la mise sur le marché du produit espéré. De nombreuses difficultés

peuvent venir stopper le développement d'une entité chimique et ainsi détruire tous les espoirs de commercialisation du produit. Pour pallier à ce risque, ces entreprises augmentent leur chance d'obtenir au moins un produit sur le marché en développant en parallèle plusieurs projets. Mais l'effort d'innovation est de plus en plus cher et risqué à tel point que l'industrie pharmaceutique est de moins en moins génératrice de nouveaux médicaments : on observe une perte de capacité de 50% entre 1997 et 2002 (Kermani, 2004) tandis que les coûts de développement ont été multiplié par trois en 10 ans (Di Masi, 2002) et que le budget de la R&D pharmaceutique mondiale augmente chaque année de 10% (Kermani, 2003).

Dans le contexte de l'industrie pharmaceutique, l'objet de notre travail est ici de proposer un modèle d'aide à la détermination de l'effort d'innovation que les structures de R&D doivent réaliser en amont pour satisfaire aux objectifs stratégiques de la société, eu égard un niveau d'effort financier consacré. Ainsi, une des questions à résoudre est de déterminer le nombre d'innovation puis, de projets que les équipes de R&D doivent lancer et en

quelle année de manière à assurer la mise sur le marché des produits attendus. Une question complémentaire est de déterminer quel est le meilleur agencement des lancements de produits de manière à minimiser l'effort financier de développement du portefeuille

Ce travail, de part l'horizon d'étude retenu (de l'ordre de 15 à 20 ans), se positionne sur une dimension stratégique. Il tente d'apporter des réponses aux questions que peuvent se poser un dirigeant d'entreprise ou une direction R&D telles que :

- Quels efforts d'innovation sont nécessaires pour satisfaire aux ambitions de mise sur le marché espéré.
- Quels moyens financiers sont nécessaires?
- Ces ambitions sont elles raisonnables à la vu des moyens disponibles? Et des risques respectifs des projets ?
- Quelle est la taille critique de budget pour disposer de deux innovations totales en 10ans ?
- Quel est le ration de productivité des firmes qui développent des génériques en comparaison des autres?

L'objectif principal de cet article est de présenter la modèle de portefeuille de projets que nous avons développé permettant de dimensionner l'effort d'innovation d'un pipeline et de déterminer les moyens financiers à mettre en œuvre pour le soutenir.. Nous nous intéressons en particulier à la question du dimensionnement et de l'agencement optimum des produits que l'on peut espérer mettre sur le marché sous les contraintes budgétaires imposées.

L'article est composé de cinq parties. Nous présenterons, dans un premier temps, les spécificités des projets pharmaceutiques qui ont guidés nos travaux, puis poursuivrons par une revue de la littérature sur le management des portefeuilles de projets dans ce secteur. Nous développerons notre approche de modélisation ainsi qu'une application. Enfin pour terminer, nous analyserons les résultats obtenus.

## 2. LE PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

Le secteur industriel concerné par notre analyse est celui de l'industrie pharmaceutique. Le développement d'un nouveau produit ou médicament dans l'industrie pharmaceutique est soumis à une série de phases précisément définies comme illustré sur la figure 1.

Le processus de développement d'un médicament débute avec la recherche d'une molécule (recherche), suivie par des essais sur l'animal (études pré-cliniques) et finalement trois phases d'essais cliniques – Phase I, II et III. Ce découpage, standardisé et appliqué par toutes les industries pharmaceutiques sous le contrôle d'autorités de régulation qui fixent les étapes à respecter pour développer un nouveau médicament, permet de pouvoir établir des statistiques sur la durée de chacune des phases, le coût et le taux d'attrition. La figure 1 résume ce proces-

sus de développement et les données moyennes associées.

Pour plus de détails sur les spécificités des projets de ce secteur, le lecteur pourra consulter (Gourc, 2000), (Bougaret, 2002).

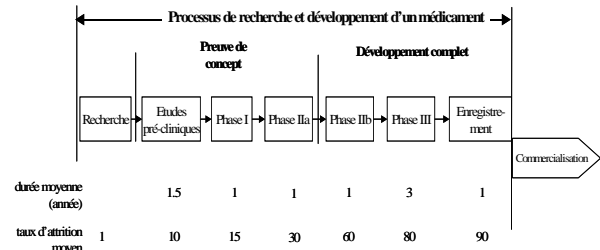


Figure 1. Processus de développement d'un nouveau médicament dans l'industrie pharmaceutique

### 2.1 Effets induits de l'attrition sur la dynamique du portefeuille

L'attrition d'un projet est définie comme le rapport du nombre de projets abandonnés au nombre total de projets lancés (somme des projets réussis et des projets abandonnés).

Le niveau de risque dans les projets de développement de ce secteur est majeur puisque le taux d'attrition est ici record : moins d'un projet sur dix projets lancés en développement aura une chance d'arriver sur le marché tandis que les neuf autres auront été sacrifiés dans le processus de décision no go (Lehman Brothers, 1997), (Di Masi, 2002). A cet égard, nous avons proposé une méthode pour déterminer a priori cet indicateur d'attrition dans (Gourc *et al.*, 2007).

Ce très fort taux de pertes des projets en cours de développement induit la nécessité :

- d'anticiper la recherche d'innovation,
- de dimensionner correctement les structures de recherche (moyens humains, techniques et financiers) pour alimenter le pipeline de développement,
- de dimensionner également les départements de développement pour assurer le développement de l'ensemble des projets lancés en développement.

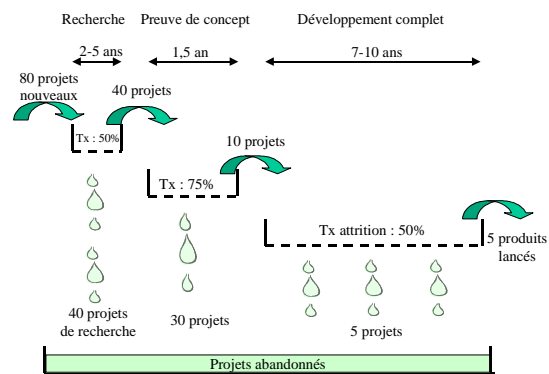


Figure 2. Attrition des projets au cours du développement

La figure 2. illustre ces trois points. Ainsi, afin de pouvoir espérer lancer un nouveau produit sur le marché, par exemple en 2020, il est nécessaire de proposer 80 projets nouveaux au plus tard l'année 2010 (si l'on considère qu'il faut au minimum 10 ans pour mener le développement). Pour cela, il convient de prévoir les ressources suffisantes, par exemple, pour travailler sur 10 projets en parallèle en 2010 et sur quarante projets de preuve de concept en 2012.

### 3. REVUE DES PRATIQUES DE GESTION DE PORTEFEUILLE DE PROJETS DANS LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE

Le management de projets en tant que tel est apparu assez tardivement dans l'industrie pharmaceutique : dans les années 70-80. Pendant très longtemps, il est resté au stade de management mono-projet c'est à dire que la consommation des ressources n'étaient pas consolidé entre projets. Ceci constituait une lacune majeure si on considère que le développement des produits utilise les mêmes ressources de spécialistes, ressources souvent rares, pour conduire tous les projets. Les consolidations multi-projets intégrées en temps réels sont apparues globalement dans les années 90. On pouvait difficilement parler de gestion de portefeuille mais plutôt de gestion multi-projet (Fernes-Walch, 2004) dans cette phase puisque la consolidation ne s'intéressait qu'à la consommation des ressources. Durant cette période, les modèles développés permettaient de simuler l'arrêt ou l'arrivée de nouveaux produits de manière discrète constituant autant de scénarios envisagés.

En parallèle à cette vision orientée planning, les entreprises ont utilisé des modèles de gestion de portefeuille stratégique en générant, le plus souvent sur un tableur standard, des matrices stratégiques de type diagramme à bulle. Ainsi, les activités stratégiques de l'entreprise, et les projets les concernant, sont représentés sur deux axes et un diamètre de la bulle ce dernier intégrant la troisième dimension. Les trois types de matrices stratégiques les plus couramment utilisées sont encore (Stratégor, 1997) :

- La matrice Boston Consulting Group (BCG) : elle présente le taux de croissance du segment de marché considéré et la part de marché de l'entreprise dans ce segment. Ces deux axes peuvent mettre en balance les besoins financiers de l'entreprise par rapport à la rentabilité des ressources financières investies ;
- La matrice Arthur D. Little dont les axes sont basés sur le degré de maturité du marché (qui reflète un risque sectoriel) et la position concurrentielle ;
- Enfin, les matrices Mac Kinsey qui peuvent comparer les projets en fonction de la valeur perçue de l'activité et leurs positions concurrentielles respectives.

On note que ces trois matrices ont permis de positionner les projets de l'entreprise dans une vision « marché potentiel » intégrant ainsi des données d'évaluation de projet et non plus uniquement des données de pilotage de type coût, délais ou risques techniques.

Ces matrices ont fortement inspiré l'arrivée d'une nouvelle génération d'outil multi-projet permettant de générer toute une série de diagrammes à bulles projets mixant coûts, délais, risques techniques, positions concurrentielles, chiffre d'affaire espéré, valeur actuelle nette ou degré d'adéquation avec la stratégie ...

La perspective très incertaine des paramètres projets de la pharmacie a permis d'intégrer des techniques de simulation classique de type Monte-Carlo notamment pour estimer la rentabilité espérée. Ainsi, Blau (2000) propose de combiner une visualisation des projets du portefeuille en intégrant un indicateur appelé « reward-risk » qui exprime un ratio attractivité versus risque de chaque projet au travers d'un compte d'exploitation simulé (simulation de Monte-Carlo) entre les scénarios succès/échec du projet (figure 3).

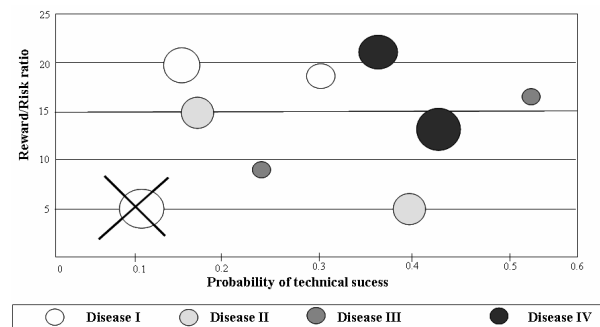


Figure 3. Reward/Risk versus probability of technical success of nine drugs

Dans le même temps, on observe quelques travaux académiques qui visent à développer des approches et modèles de sélection de projet et de détermination de portefeuille de projets. Ces travaux se répartissent en x catégories.

Les travaux les plus nombreux proposent des méthodes d'évaluation et de sélection de projets par l'utilisation de grilles d'analyse. Chaque projet peut ainsi être évalué selon les mêmes critères et une hiérarchisation est alors opérée en vue de sélectionner le (les) meilleurs projets (Linton *et al.*, 2002). Parmi ces travaux, certains proposent la construction de critères économiques de hiérarchisation (VAN, options réelles, etc.) (Chapman *et al.*, 2006), (Jacob et Kwak, 2003), des grilles multi critères couplées avec une méthode d'aide à la décision multicritères (MACBETH, AHP, etc.) (Gabriel *et al.*, 2006), (Costello, 1983), (Baker and Freeland, 1975), des méthodes de « scoring ». Plusieurs auteurs ont proposé une taxonomie des approches possibles comme par exemple (Eilat *et al.*, 2006), (Hall et Nauda, 1990).

Initialement destinées à comparer les projets entre eux, ces approches ont été grandement utilisées pour déterminer quel projet doit être retenu pour intégrer un portefeuille existant. D'autres proposent de déterminer le portefeuille en sélectionnant les meilleurs projets candidats (Clivillé et Berrah, 2006). Par exemple, on retient les dix premiers projets si le portefeuille doit comporter au maximum dix projets, ou bien on retient les premiers projets de la liste ordonnée jusqu'à satisfaire une contrainte, comme l'utilisation de l'enveloppe budgétaire disponible. Cette dernière configuration peut être illustrée par la problématique d'établissement d'un programme de recherche pluri annuel qui sélectionne le meilleur portefeuille constitué à partir d'une liste de projets candidats. Un nouveau programme est établi dès que celui-ci est terminé. Certains modèles intègrent l'existence possible de dépendances entre projets (Lee and Kim, 2001).

D'autres modèles ont été développés pour déterminer le portefeuille optimal (Ringuest *et al.*, 2004), (Ghasemzadeh et Archer, 2000), . Ils reposent sur le principe de construction de l'ensemble des portefeuilles possibles et les compare par le calcul, pour chacun, d'un critère d'évaluation. Le portefeuille retenu est alors celui qui rend ce critère optimal.

Il existe peu de travaux directement liés au secteur du développement pharmaceutique, voire plus globalement liés aux activités de développement de nouveaux produits dont les projets sont pilotés en « go/no go ». Citons tout de même les travaux de (Rogers *et al.*, 2002), (Blau *et al.*, 2004).

Au total, l'ensemble des ces modèles académiques et diagrammes de visualisation sont d'excellents outils de représentation du portefeuille mais ils ont la particularité d'être statiques c'est à dire qu'ils visualisent les équilibres des projets dans le portefeuille à un instant t, sans préfigurer du flux dynamique du portefeuille (Bougaret, 2001).

Ce flux dynamique est en effet une composante essentielle de la problématique, surtout en pharmacie compte tenu de la durée des projets (7 à 10 ans) et du risque permanent d'arrêt de chacun d'eux. On parlera ici de *gestion de pipeline* pour distinguer cette composante dynamique de la gestion de portefeuille plus classique.

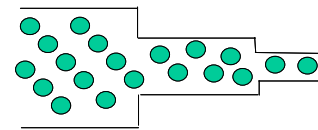
Deux modèles dans la dynamique des pipelines R&D sont décrits (Ding, 2002) (Bayart *et al.*, 2000):

- le modèle « tunnel » qui laisse vivre les projets en concurrence pour espérer que l'un d'eux atteigne le marché par simple effet de diversification du risque dans le portefeuille ;
- le modèle « funnel », qui organise une présélection entre projets pour atteindre la même cible par un processus de décision go / no go dûment arbitré. Compte tenu des coûts des projets, le modèle funnel est empiriquement préféré par l'industrie pharma-

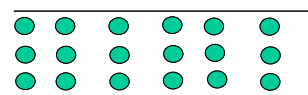
ceutique au moins pour les projets d'innovation totale.

Le même auteur fait aussi remarquer que la structure optimale d'un pipeline est dirigée par trois paramètres : le coût de développement, la probabilité de survie des projets, et leur profitabilité espérée. Il indique également que les techniques de simulation et de programmation linéaire classique visant à optimiser la profitabilité du portefeuille sous contrainte de ressources ne tiennent pas compte des nombreux liens de dépendance entre projets. Ces liens sont particulièrement importants dans les modèles funnel de pipeline pharmaceutique.

Le modèle de simulation proposé par Ding est un arbre de décision du portefeuille qui tient compte de l'évolution du marché espéré pour le projet en fonction de son rang d'arrivée. Ainsi, le modèle permet de mesurer l'impact de la vitesse du flux en fonction de l'environnement concurrentiel. L'analyse des résultats obtenus peut conduire selon les cas à préférer l'utilisation de modèles de type tunnel (pour certains axes thérapeutiques, en fonction des coûts de développement et des risques) ou bien des modèles de type funnel pour d'autres. L'auteur reconnaît toutefois une limite à son modèle, propre à tous les arbres de décisions, qui est la complexité. En effet, au-delà de trois séquences, l'interprétation des résultats devient délicate.



Mode de pipeline funnel



Mode de pipeline tunnel

Figure 4 . Modèles funnel vs tunnel

Une autre publication plus récente tient compte elle de ces liens entre projets (Blau, 2003). L'auteur propose une simulation discrète du comportement des projets dans le pipeline postulant une contrainte de ressources obligeant à gérer des files d'attente des projets. Le modèle propose par ailleurs de partir d'un état, diagramme à bulle tel que présenté figure 3., et de générer par algorithme génétique une série de simulations visant à optimiser les critères de profitabilités prédéfinis. Ainsi, chaque projet peut rentrer dans un ordre simulé dans le pipeline ou rester dans la file d'attente et sa position va varier dans le diagramme à bulle en fonction de la valeur espérée de sa rentabilité, de son degré de dépendance avec les projets préalablement entrés et sortis avec succès. Ce modèle traite le pipeline un peu comme une problématique de file d'attente mais ne prend pas en compte de manière satisfaisante les taux d'attrition très fort qui font

que le flux peut se réduire de lui-même du fait des no go de projets adjacents.

En conclusion de cette revue de la littérature, on peut distinguer trois types et trois périodes de la gestion des portefeuilles / pipeline de projets en pharmacie.

La première génération d'outil adaptée à une visualisation court terme proposait par simple consolidation multi-projet de simuler l'entrée/sortie de projets du portefeuille et d'identifier des scénarios d'encombrement de ressources.

La deuxième génération, par l'incorporation de diagramme à bulles, propose de bon outils de visualisation mais ceux-ci demeurent très statiques. Ces approches permettent toutefois de donner une dimension plus stratégique par l'utilisation d'indicateurs d'évaluation des projets (marché, risque etc..).

La dernière génération de modèles, encore à l'état de recherche, propose de vrais simulations de pipeline a des degrés de complexité divers. Ces premiers essais sont consacrés aux seuls projets d'innovation totale et non à l'ensemble des projets que constituent un pipeline pharmaceutique réel. L'objet de notre travail est justement d'étendre ces fonctionnalités à l'ensemble des catégories de projets existants dans un portefeuille pharmaceutique.

#### 4. LE MODELE PROPOSE

Nous considérons dans ce modèle que les projets sont répartis dans N catégories ( $n_1, n_2, \dots, n_i, \dots, n_N$ ). Ces catégories nous permettent d'abord de tenir compte des degrés de dépendance entre projets et de la réalité de composition des portefeuilles actuels. Par exemple, dans les compagnies assurant le développement de produits pharmaceutiques il existe en effet :

- des projets d'innovation totale, représentant le premier produit actif dans une classe thérapeutique avec un mode d'action innovant,
- des projets de développement de Nouvelle Entité Chimique (NEC) qui s'appuient sur un mode d'action préalablement découvert,
- des projets d'extension de forme galénique réalisés à partir d'une entité chimique développée,
- des projets d'extension d'indication clinique d'une entité chimique déjà développée,
- des projets de génériques.

Chacune de ces catégories présente des niveaux de risque et de complexité du développement différents. Ainsi, développer une NEC nécessite de mener l'ensemble des études nécessaires au dépôt d'un dossier, ce qui engendre une durée de développement importante de l'ordre de 8 à 10 années, et une prise de risque maximale. La molécule n'est pas connue et tous les risques du développement sont présents. Dans le cas du développement d'une nouvelle forme galénique, la molécule est déjà connue et seules les études relatives aux essais de cette nouvelle

forme galénique sont nécessaires (équivalence thérapeutique par rapport à son projet mère par exemple). Par conséquent, la durée du développement, les risques et les coûts sont jugés mineurs par rapport au développement d'une NEC.

Le développement est composé de M phases,  $ph_j$  avec  $j=1, 2, \dots, M$ , par exemple avec  $M = 3$  les phases pourraient être recherche, preuve de concept et développement complet. Chaque phase est décrite par :

- Une durée moyenne lorsqu'elle est entièrement réalisée  $d_{n_i}(ph_j, ab)$  et une durée moyenne lorsqu'elle interrompu par arrêt du projet  $d_{n_i}(ph_j, ar)$ .
- Les coûts interne (CI) et externe (CE) pour les projets aboutis (ab) et arrêtés (ar) respectivement  $CI_{n_i,ab}(ph_j)$ ,  $CI_{n_i,ar}(ph_j)$ ,  $CE_{n_i,ab}(ph_j)$ ,  $CE_{n_i,ar}(ph_j)$ .
- Un taux d'attrition à l'issue de cette phase  $tx_{n_i}(ph_j)$ , toujours inférieur à 1.

Les attentes de la direction générale en terme de produits à lancer sur le marché sont décrits dans une table à double entrée comportant d'une part les catégories de projets et d'autre part la date souhaitée de lancement  $Att(n_i, t) \geq 0$ .

Ces attentes, en termes de produits à lancer, permettent de déterminer l'effort d'innovation qu'il convient de d'anticiper en amont du pipeline. Ainsi, pour mettre sur le marché l'année  $t$  le nombre de produits de la catégorie  $n_i$  défini par  $Att(n_i, t)$ , il faut prévoir de lancer  $cpd_{n_i,t}(ph_j)$  entités en phase  $ph_j$ .

$$cpd_{n_i,t}(ph_j) = \frac{cpd_{n_i,t}(ph_{j+1})}{1 - tx_{n_i}(ph_j)},$$

avec  $cpd_{n_i,t}(ph_{M+1}) = Att(n_i, t)$  et  $j \in [1..M]$

Dans ce cas, la phase  $ph_j$  est caractérisée par sa date de début  $deb_{n_i,t}(ph_j)$  et sa date de fin  $fin_{n_i,t}(ph_j)$ .

$$deb_{n_i,t}(ph_j) = t - \sum_{z=j}^M d_{n_i}(ph_z, ab)$$

Le nombre d'entités en cours de développement en phase  $ph_j$  l'année  $y$  pour la catégorie  $n_i$  est décrit par

$$portfolio(y, ph_j, n_i) = \sum_{t=t_0}^T pf(y, ph_j, n_i)$$

avec  $[t_0..T]$  la période d'étude.

$$pf = \begin{cases} cpd_{n_i,t}(ph_j), & \text{si } deb_{n_i,t}(ph_j) \leq y < deb_{n_i,t}(ph_j) + d_{n_i}(ph_j, ar) \\ cpd_{n_i,t}(ph_{j+1}), & \text{si } deb_{n_i,t}(ph_j) + d_{n_i}(ph_j, ar) \leq y < fin_{n_i,t}(ph_j) \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}$$

La composition du portefeuille à l'année  $y$  -  $portfolio(y)$  - correspond à l'ensemble des entités développées sur cette année quel que soit leur stade d'avancement (phase) et la catégorie de projet à laquelle elles appartiennent.

$$portfolio(y) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M pf(y, ph_j, n_i)$$

Pour déterminer ce portefeuille, le décideur peut affiner ses attentes en fixant des conditions d'éligibilité d'un portefeuille. Celles-ci reposent sur des règles d'équilibrage des axes (par exemple : nombre minimal / maximal de produit à lancer dans une catégorie de projets sur toute la période d'étude) et des règles de lissage des lancements (par exemple : nombre de produits minimal à lancer par an tous axes confondus).

Les projets déjà retenus dans le portefeuille, avant le début de l'étude, engendrent des coûts annuels qui viennent limiter le potentiel des projets à démarrer, ces coûts sont décrits par un volume annuel  $C_{encours}(t)$ . Par ailleurs, des coûts récurrents pour assurer le maintien des produits déjà lancés sont également considérés  $C_{rec}$ .

Pour chaque exercice budgétaire, la somme des coûts doit rester inférieure au budget annuel alloué. Un facteur de progression (de l'ordre de 5% par an par exemple) du budget alloué est utilisé afin de tenir compte de son évolution sur de longues périodes d'étude:

$$C_{encours}(t) + C_{rec}(t) \leq budget(t)$$

Nous définissons un portefeuille possible (ou valide) comme un portefeuille potentiel qui respecte l'ensemble des conditions et contraintes énumérées ci-dessus.

Le modèle développé est couplé avec un algorithme génétique (RiskOptimizer 1.0 for Excel) qui permet d'établir des optimisations selon divers critères.

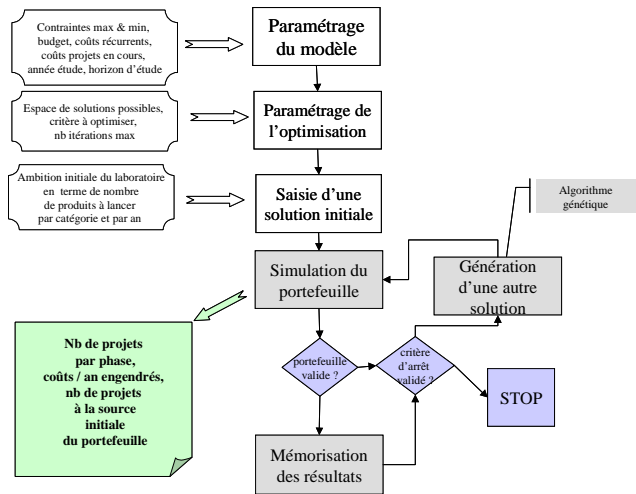


Figure 5. Principe d'utilisation du modèle de portefeuille de projets

Les objectifs de l'étude sont de déterminer : quelle est la meilleure combinaison de produits attendus, tout en respectant les contraintes fixées (lissage des lancements, disponibilité budgétaires, équilibrage des axes projets) et quels sont les efforts d'innovation (découvertes de concepts nouveaux) à consacrer.

Plusieurs fonctions objectifs peuvent être étudiées suivant que l'on souhaite :

- maximiser le nombre total de produits lancés,
- obtenir le portefeuille le plus équilibré (entre les catégories de projet),
- réguler le flux de sortie du pipeline,
- optimiser la consommation de l'ensemble des budgets.

## 5. APPLICATION ET RESULTATS OBTENUS

Le cas d'application que nous présentons concerne une compagnie pharmaceutique « PHARMA » qui développe des projets de R&D. Les projets sont décomposés en 3 phases successives : recherche, preuve de concept, développement complet. Une vision simplifiée des données caractérisant chacune de ces phases est proposée par catégorie de projet dans le tableau 1.

	Rech.		Preuve de Concept			Développement complet			
	attrition	durée (an)	coût total (M€)		attrit.	durée (an)	coût total (M€)		attrit.
			$CE_{n_i,ar}$	$CE_{n_i,cb}$			$CE_{n_i,ar}$	$CE_{n_i,cb}$	
NEC	0.99	3	15	30	0.6	5	30	200	0.2
Ext galénique		2	5	20	0.5	2	5	10	0.15
Ext Ind. Clinique	0.5	2	10	15	0.6	2	10	60	0.5
Générique	0.25	1.5	10	15	0.1	1.5	10	15	0.3
Innov.	0.99	4	5	3	0.9	6	50	200	0.5
Totale									

Tableau 1. Vision réduite des données par phase et catégories de projets

Les valeurs utilisées sont représentatives des données benchmark telles que communiquées par différents organismes (Kermani & Findlay, 2000 ; Lemahnn, 1998) et/ou dans des publications académiques (Di Masi, 2001;

Claud, 2006) mais ne représentent pas une compagnie pharmaceutique en particulier.

Les paramètres de simulation concernent ici un horizon de simulation de dix ans, ce qui constitue un minimum compte tenu de la durée de cycle de vie des projets de cette industrie. Le budget alloué sur l'année 2007 pour l'exemple que nous présentons est de 100 millions d'Euros avec un taux de progression annuel de 5 % par an. On peut ainsi classer l'entreprise PHARMA, dans la catégorie des laboratoires de taille moyenne du secteur, communément désignés sous le nom de « middle pharma ».

Une série d'expériences successives a permis de déterminer le niveau minimal de budget requis pour assurer un niveau d'innovation exigé et les flux des coûts engendrés pour satisfaire un débit fixé d'innovation totale ou de nouvelle entité chimique. Le niveau d'innovation exprimé par le laboratoire « PHARMA » portait sur le lancement commercial de quatre Nouvelles Entités Chimiques et de deux Innovations Totales sur une période de 10 ans à venir.

Le coût total engendré par le développement de ce niveau d'innovation (1828 M€) élevé nécessite un agencement adéquat des projets. En effet, le budget annuel minimal nécessaire peut être réduit de 250 M€ (Exp. 1) en 2021 à 140 M€ (Exp. 2) par une optimisation du flux de projets menés durant la période (Figure 6.). Cette optimisation conduit à un séquençage différent des lancements de produits sur le marché tout en respectant les souhaits du laboratoire.

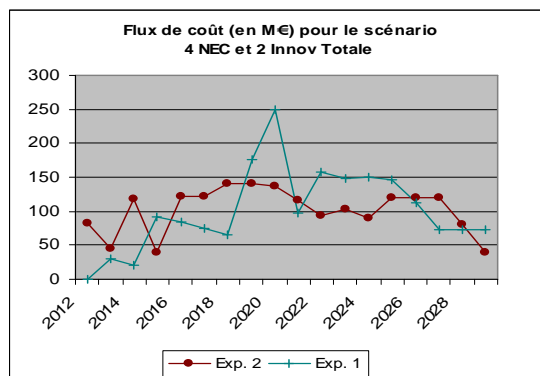


Figure 6. Flux des coûts avant et après optimisation

Au delà de cette optimisation budgétaire, le modèle livre le nombre de projets nouveaux (nombre de molécules actives à synthétiser) pour espérer obtenir in fine les produits à lancer (ici pour rappel 2 innovations totales et 4 NEC). Les résultats sont synthétisés dans le tableau 2.

Par ailleurs, l'analyse des courbes de la figure 6. montre un espace budgétaire vacant pour le développement de projets moins chers, moins risqués mais aussi moins innovants tels que : extension d'indication clinique, extension galénique et générique sur la base d'un budget

initial en 2007 de 100 M€ et une croissance annuelle de 5%.

Combien de projets au maximum peut-on insérer dans le pipeline dans des catégories moins risquées que les nouvelles entités chimique set les innovations totales de manière à saturer l'utilisation des budgets annuels ?

La série d'expériences n°3 consiste donc à optimiser le nombre de projets qu'il est possible de développer avec le même budget en recherchant un séquençage optimal.

Dans cette série d'expériences, le niveau d'innovation exprimé dans les expériences 1 et 2 est conservé et l'adjonction de projets moins innovants est autorisé.

Les résultats de la simulation montrent un nombre maximum de 31 produits lancés sur la période pour un nombre de projets nouveaux à introduire dans le pipeline à peine supérieur (65 de plus sur un total de 58899). Ce faible différentiel s'explique par un taux d'attrition des projets d'extension très inférieurs aux projets d'innovation. Cela montre le risque qu'un laboratoire prend à innover. Il est à ce titre intéressant de se demander ce qu'un autre laboratoire pourrait produire avec le même budget s'il se contentait de développer des extensions et des génériques sans innover. C'est l'objet de la quatrième série d'expériences.

On constate ici une productivité (en nombre de produits lancés) significativement supérieure (53 contre 31) pour un niveau de risque minimal (129 projets nouveaux initialisés contre 58999 dans l'expérience 3).

	Coût total	Coût annuel maximal	Nombre de produits lancés sur l'horizon de 10 ans					Nombre de projets nouveaux à initialiser dans le pipeline				
			C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5
Exp. 1	1828.3	249.2	4	0	0	0	2	1792	0	0	0	57142
Exp. 2	1828.3	140	4	0	0	0	2	1792	0	0	0	57142
Exp. 3	2938.3	265	4	6	1	18	2	1792	13	10	42	57142
Exp. 4	2280	240	0	26	1	26	0	0	61	10	58	0

Légende : Catégories de projets  
 C1 : NEC  
 C2 : extension galénique  
 C3 : extension clinique  
 C4 : générique  
 C5 : innovation totale

Tableau 2. Synthèse des résultats

## 6. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Le modèle que nous avons proposé ici contribue à répondre à une question d'équilibre des risques d'investissements de portefeuille de projet dans l'industrie pharmaceutique. Contrairement aux célèbres diagrammes à bulle cités dans la littérature, qui donnent une réponse statique à cette question, nous avons essayé d'apporter une réponse dynamique à cette question : combien de projets et quelle répartition de projets (en catégorie et dans le temps) peut on se développer dans un budget donné compte tenu du niveau de risque (attrition) relative de chacun ?

Au regard des horizons étudiés dans cette problématique (de l'ordre de 20 ans), le modèle proposé vise à analyser le comportement global du pipeline de R&D, il s'appuie

de ce fait sur des grandeurs caractéristiques du pipeline comme la durée des phases, leur coût, les probabilités d'échec, etc. comme préconisées par (Ding, 2002) et décrites comme les fondamentaux d'un pipeline optimal.

Le niveau budgétaire cité dans l'exemple est celui de 100 M€ /an pour une croissance annuelle de 5 %. Si on considère que la pharmacie dépense 10 à 20 % de son chiffre d'affaires annuel en R&D (Kermani 2003), cela revient à considérer que l'exemple choisi ici représente un laboratoire pharmaceutique de taille moyenne, dans le pannel mondial actuel. Pour cette taille de laboratoire, la question à laquelle nous tentons de répondre est stratégique car le niveau de risque à consacrer a des conséquences sur la décennie qui suit compte tenu de la longueur des projets, dans ce secteur, et car les effets d'annonce d'arrêt des projets influe énormément sur la valorisation boursière des firmes considérées (Girotra *et al.*, 2007).

Ce modèle offre une nouvelle possibilité d'anticipation en ce domaine. Par ailleurs, il met en exergue le différentiel de risque que prend un laboratoire « génériqueur » par rapport à un laboratoire qui a choisi d'investir dans l'innovation. Il montre également le volume nécessaire d'initiative en nouveaux projets qu'il faut aligner pour atteindre les objectifs de produits lancer. Les laboratoires génériqueurs ont aujourd'hui une meilleure rentabilité de fait.

A cet égard, les limites du modèle sont sûrement liées à cette problématique d'innovation, car on peut toujours dimensionner le volume nécessaire d'initiatives en amont mais on ne décrète pas l'innovation pour autant.

Par ailleurs, les limites du modèle sont aussi liées aux paramètres non pris en compte dans la complexité des portefeuilles projet de ce secteur. Nous n'avons pas tenu compte du degré de dépendance entre projets hormis la dépendance technique qui est prise en compte par la typologie des projets choisie. Les dépendances marché (l'attractivité moindre de deux projets dans des indications similaires due au mécanisme de « cannibalisme » entre projets par exemple) n'est pas prise en compte, pas plus que les dépendances financières liées à des investissements communs. Nous avons enfin considéré que le pipeline de l'entreprise était un système fermé sans possibilité de faire rentrer de nouveaux projets en cours (projet de licences) alors que dans la réalité, cette option est possible et permet d'ailleurs de combler les trous du portefeuille.

Enfin, il faut souligner que le chiffre d'affaire généré par une innovation totale est normalement très supérieur à celui d'un générique. Or, nous n'avons pas pris en compte le paramètre d'attractivité marché dans notre modèle. Ceci fait l'objet des évolutions en cours de notre modèle. Ce différentiel de risque encouru par les laboratoires génériqueurs est sans doute démontré ici mais il correspond à une vision mathématique assez

court terme car on ne peut indéfiniment générer des produits, la définition même d'un générique suppose un flux d'innovations initiales suffisant. C'est sûrement la raison pour laquelle les laboratoires qui ont réussi leur croissance grâce à un flux fourni de génériques se lancent aujourd'hui dans l'innovation tels IVAX ou Teva (Kermani, 2004).

## REFERENCES

- Baker, N., and J. Freeland, 1975. Recent advances in R&D benefit measurement and project selection methods, *Management Science*, 21(10), p.1164-1175.
- Bayart, D., Y. Bonhomme, and C. Midler, 2000. *Management tools for R&D project portfolios in complex organisations : the case of an international pharmaceutical firm*, in : Benzoni PJ, Charue-Dubosc F., Midler C., Editors : Innovative Based Competition & Design Systems Dynamics, Paris L'Harmattan, pp 135-158. ISBN:2-784-9524-5.
- Blau, G., B. Mehta, S. Bose, J. Peckny, G. Sinclair, K. Keunker, and P. Bunch, 2000. Risk management in development of new products in highly regulated industries, *Computers and chemicals engineering*, 24, p. 659- 664.
- Blau, E.G., J.F. Pekny, V.A. Varma, and P.R. Bunch, 2004. Managing a portfolio of interdependent new product candidates in pharmaceutical, *Journal of Product Innovation Management*, 21, p. 227-245.
- Bougaret, S., 2001. La gestion des portefeuilles de projets en pharmacie, *Conférence Internationale Intitute of Research, Paris*.
- Bougaret, S., 2002. *Prise en compte de l'incertitude dans la valorisation des projets de R&D pharmaceutique : la valeur de l'information nouvelle*, Thèse de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, Albi.
- Chapman, C.B., S.C. Ward, and J.H. Klein, 2006. An optimised multiple test framework for project selection in the public sector, with a nuclear waste disposal case-based example, *International Journal of Project Management*, 24, p. 373-384.
- Claud, P., 2006. *Valuation of a pharmaceutical R&D project : what's a drug worth?*, Professional thesis Masters of Healthcare Company Management, Euromed Marseille.
- Clivillé, V., and L. Berrah, 2006. Une approche multicritère pour l'aide à la sélection de portefeuille de projets, *6<sup>e</sup> Conférence Francophone de Modélisation et Simulation, (MOSIM 2006)*, Rabat, Maroc.
- Costello, D., 1983. A practical approach to R&D project selection, *Technological Forecasting and Social Change*, 23, p. 353-368.
- Di Masi, J., 2002. *R&D efficiency savings viewed by tufts*, Market letter, September 23.
- Di Masi, J., 2001. Risks in news drug development : aroval success rates for investigational drugs, *Clinical Pharmacology Ther*; 69, p. 297-307.

- Ding, G.M., and J. Eliashberg, 2002. Structuring the new Product development Pipeline, *Management Science*, 48(03), p. 343-363.
- Eilat, H., B. Golany, and A. Shtub, 2006. Constructing and evaluating balanced portfolios of R&D projects with interactions: a DEA based methodology, *European Journal of Operational Research*, 172, p. 1018-1039.
- Fernez-Walch, S., 2004. *La problématique de portefeuilles de projets : finalités et mise en œuvre*, dans Garel et al. 2004, chapitre 10, p. 209-224.
- Gabriel, S.A., S. Kumar, J. Ordoñez, and A. Nasserian, 2006. A multiobjective optimization model for project selection with probabilistic considerations, *Socio-Economic Planning Sciences*, 40(4), p. 297-313.
- Garel, G., V. Giard, and C. Midler, 2004. *Faire de la recherche en management de projet*, Vuibert, 325 p.
- Ghasemzadeh, F., and N.P. Archer, 2000. Project portfolio selection through decision support, *Decision Support Systems*, 29, p. 73-88.
- Girotra, K., C. Terwiesch, and K.T. Ulrich, 2007. Valuing R&D projects in a portfolio: evidence from the pharmaceutical industry, *Management Science*, 53, p. 1452-1466.
- Gourc, D., 2000. L'organisation générale des projets pharmaceutiques, *La Cible*, 81, p. 9-13, Paris.
- Hall, D.L., and A. Nauda, 1990. An interactive approach for selecting IR&D projects, *IEE Transactions on Engineering Management*, 37(2), p.126-133.
- Jacob, W.F., and Y.H. Kwak, 2003. In search of innovative techniques to evaluate pharmaceutical R&D projects, *Technovation*, 23, p. 292-296.
- Kermani, F., and G. Findlay, 2000. *The pharmaceutical R&D Compendium*, CMR International, <http://www.cmr.org>.
- Kermani, F., 2004. *Shifting between innovative research and development and generics*, Business briefing Pharmagenetics, p. 1-4.
- Lee, J.W., and S.H. Kim, 2001. An integrated approach for interdependent information system project selection, *International Journal of Project Management*, 19, p. 111-118.
- Lehman Brothers, 1997. Expectations of R&D returns raised by access to enabling technologies. Building value from innovation, *Rapport Lehman Brothers*.
- Linton, J.D., S.T. Walsh, and J. Morabito, 2002. Analysis, ranking and selection of R&D projects in a portfolio, *R&D Management*, 32, p.139-148.
- Ringuet, J.L., S.B. Graves, and R.H. Case, 2004. Mean-Gini analysis in R&D portfolio selection, *European Journal of Operational Research*, 154, p. 157-169.
- Rogers, M. J., A. Gupta, and C.D. Maranas, 2002. Real options based analysis of optimal pharmaceutical research and development portfolios, *Industrial Engineering Chemistry Research*, 41, p. 6607-6680.
- Strategor, *Le portefeuille stratégique*, ouvrage collectif. 3ème édition Dunod pp 104-132, 1997