

ANNÉE 2014

N° 063

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

*Gaëtan Bouchand*

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2014*

<p><b>Baisse du rendement de la recherche pharmaceutique, conséquences et implications pour l'industrie pharmaceutique</b></p>
--

**Président du Jury : Madame Christine Herrenknecht, Professeur de Chimie Analytique**

**Directeur de thèse : Monsieur Jean-Michel Robert, Professeur de Chimie Organique et Thérapeutique**

**Membre du jury : Monsieur Julien Fleurence, Pharmacien**

## Sommaire

<b>I. Remerciements .....</b>	<b>5</b>
<b>II. Table des illustrations .....</b>	<b>6</b>
<b>III. Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>IV. Mesures de la R&amp;D .....</b>	<b>9</b>
<b>A. Cadre et définition du rendement de la R&amp;D.....</b>	<b>9</b>
<b>B. Evolution du nombre de nouvelles molécules approuvées par an .....</b>	<b>10</b>
<b>C. Les taux d'attrition et leurs évolutions .....</b>	<b>12</b>
a. Les différentes étapes .....	12
b. Les taux d'attrition.....	14
c. Taux d'attrition par aire thérapeutique :.....	18
d. Les taux d'attrition en fonction de l'origine de la molécule (recherche interne/externe).....	20
<b>D. Evolution du temps nécessaire à la mise sur le marché.....</b>	<b>22</b>
a. Temps de développement moyen pour les phases cliniques.....	22
b. Temps de développement moyen par aire thérapeutique .....	25
<b>E. Coût du développement d'un nouveau médicament .....</b>	<b>26</b>
a. Estimation globale du coût de développement d'un nouveau médicament .....	26
b. Estimation globale du coût de développement d'un nouveau médicament .....	30
c. La loi d'Eroom.....	32
d. Coût du capital et actualisation.....	35
e. Estimation du Taux de Rendement Interne (TRI ) de la recherche pharmaceutique .....	42
f. Estimations des coûts par phase .....	45
g. Et pour les médicaments biologiques ?.....	47
<b>V. Tendances impactant les différents facteurs du rendement de la recherche pharmaceutique .....</b>	<b>49</b>
<b>A. Les essais cliniques .....</b>	<b>50</b>
a. Externalisation des essais cliniques :.....	51
b. Délocalisation des essais cliniques : .....	52
c. Evolution vers des essais cliniques itératifs ? .....	53
<b>B. Les taux d'attrition .....</b>	<b>54</b>
<b>C. Une approche plus collaborative.....</b>	<b>56</b>
<b>D. Temps.....</b>	<b>57</b>
<b>E. Augmentation de la part des médicaments biologiques dans le total des médicaments développés.....</b>	<b>59</b>
<b>F. Facteurs influençant la rentabilité de la recherche .....</b>	<b>61</b>
a. Durée de vie du produit.....	61
b. Prix des médicaments et marges.....	63
<b>VI. Leviers d'actions des laboratoires .....</b>	<b>67</b>
<b>A. Nouvelles approches pour améliorer la productivité de la recherche .....</b>	<b>67</b>

a.	Option Barker .....	67
b.	Option Paul et al. ....	69
<b>B.</b>	<b>Améliorer la rentabilité de la recherche .....</b>	<b>71</b>
a.	Augmentation des revenus.....	71
b.	Réduction des dépenses.....	74
c.	Diminution du temps de développement .....	75
<b>C.</b>	<b>Les Partenariats.....</b>	<b>77</b>
a.	Pourquoi créer des partenariats ? .....	77
b.	Quel type de partenariat ? .....	79
<b>VII.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>83</b>
<b>VIII.</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>84</b>
<b>IX.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>86</b>

# I. Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon Directeur de thèse, le Professeur Jean-Michel Robert, ainsi que le Professeur Christine Herrenknecht, présidente de mon Jury de thèse et enfin M. Julien Fleurence, dernier membre de mon jury.

Ensuite j'adresse également un grand merci à ma famille, Carole et Hervé qui m'ont accueilli et nourri et supporté (dans les 2 sens du terme) plusieurs semaines cet été lors de la rédaction de ma thèse. A Soizic, Kylan Baroni et Gonzague qui m'ont également accueilli quelques semaines à Nantes. Et enfin à Itak pour son mordant, ses talents de sauteur et de gobeur de mouches.

Enfin un grand merci aux oubliés que je n'ai pas mentionnés plus haut, à mes amis et au reste de ma famille.

## II. Table des illustrations

Figure 1 : Evolution du nombre de nouveaux composés approuvés par la FDA par an (1950-2007)...	10
Figure 2 : Evolution du nombre de nouveaux composés approuvés la FDA par an (1993-2012) .....	10
Figure 3 : Schéma simplifié des étapes de la vie d'un médicament.....	12
Figure 4 : Taux de succès des étapes Précliniques .....	14
Figure 5 : Probabilités de succès publiées pour les différentes phases cliniques .....	15
Figure 6 : Variation des taux d'attrition (Pammolli, Magazzini and Riccaboni (2011) ) .....	16
Figure 7 : Taux de succès par étape (inclus les étapes d'enregistrement) 2003.....	17
Figure 8 : Probabilités de succès par aire thérapeutique et leurs évolutions (Pammolli, Magazzini et Riccaboni) .....	18
Figure 9 : Probabilités de succès par aire thérapeutique et étapes (I. Kola et J. Landis) .....	19
Figure 10 : Probabilités de succès par aire thérapeutique et étapes (Adams et Brantner).....	19
Figure 11 : Probabilités de succès par phase en fonction de l'origine de la molécule (interne/externe) sur la période 1993-2004 .....	20
Figure 12 : Evolution des probabilités de succès par phase en fonction de l'origine de la molécule (interne/externe) pour les périodes 1993-1998 et 1993-2004 .....	21
Figure 13 : Temps de développement par phase estimés dans la littérature (en mois).....	23
Figure 14 : Durée moyenne des essais cliniques jusqu'à l'autorisation pour les nouvelles molécules par aires thérapeutiques sur la période 2005-2009.....	25
Figure 15 : Facteurs classiquement utilisés dans la littérature pour estimer le coût de développement d'un nouveau médicament .....	26
Figure 16 : Estimations du coût complet pour développer un nouveau médicament publiées dans la littérature .....	27
Figure 17: Estimations du coût de développement d'un nouveau médicament en fonction du temps .....	27
Figure 18 : Médiane et moyenne des frais de R&D dépensés par un laboratoire pour le développement d'un nouveau médicament en fonction du nombre de composés approuvés sur une période de 10 ans.....	28
Figure 19 : Médiane et moyenne des frais de R&D dépensés par nouvelle molécule développée en fonction des frais de R&D totaux du laboratoire sur une période de 10 ans .....	29
Figure 20 : Estimations du coût de développement d'un nouveau médicament par aire thérapeutique .....	30
Figure 21 : Tendances générales de l'efficacité de la R&D pharmaceutique ou la Loi d'Eroom (prix ajustés) .....	32
Figure 22 : Taux de déclin par période de 10 ans.....	33
Figure 23 : Répartition entre détenteur de dette et détenteur de capital en fonction de la valeur de l'entreprise .....	37
Figure 24 : Répartition Fonds Propres et Dettes dans les différents secteurs de la santé .....	37
Figure 25 : coûts du capital utilisés dans la littérature .....	40
Figure 26 : Impact du coût du capital sur la valeur d'une unité monétaire .....	41
Figure 27 : Evolution du coût de développement d'un médicament en fonction du coût du capital ..	41
Figure 28 : Exemple de calcul de TRI pour des flux de trésorerie semblables à un médicament (chiffres non réels).....	43

Figure 29 : Evolution du TRI pour les 12 laboratoires de la cohorte sur la période 2010 à 2013 .....	44
Figure 30 : Hypothèses et étapes pour obtenir le prix d'un médicament .....	45
Figure 31 : Frais réels par phase clinique (dollars de 2011) .....	46
Figure 32 : Frais de R&D dépensés théoriques par nouveau médicament (non actualisés).....	47
Figure 33 : Frais de R&D dépensés théoriques par nouveau médicament (actualisés).....	48
Figure 34 : Coûts de développement par phase d'un médicament biologique (dollars de 2011) .....	48
Figure 35 : Evolutions dans les essais cliniques : ressources, durée, participation 1999 / 2005 .....	50
Figure 36 : Système actuel des essais cliniques .....	53
Figure 37 : Evolution possible des essais cliniques d'ici 2020 .....	53
Figure 38 : Médicaments en développement par aire thérapeutique (2010) Contre le nombre de morts annuel aux US (2009) .....	55
Figure 39 : Evolution du recours à la médecine personnalisée lors des essais cliniques.....	55
Figure 40 : Nombre et origine des nouveaux médicaments approuvés par la FDA par année.....	59
Figure 41 : Nombre et répartition par aire thérapeutique des médicaments biologiques en cours de développement (2013).....	60
Figure 42 : Evolution du cycle de vie du médicament.....	61
Figure 43 : Taux de pénétration des génériques à M mois après leur arrivée (pour DCI Montelukast et Atorvastatine).....	62
Figure 44 : Evolution comparée des indices des prix à la consommation et des médicaments (base 100 en 1990).....	63
Figure 45 : Evolution du coût journalier de traitement des 10 classes thérapeutiques les plus utilisés dans Medicare (D) .....	64
Figure 46 : Evolution du nombre de projets bénéficiant de statut de médicament orphelin .....	65
Figure 47 : alternative proposée par Barker .....	67
Figure 48 : Le modèle "Quick win, fast fail" proposé par Paul et al. en 2010 .....	69
Figure 49 : Leviers d'actions pour améliorer la rentabilité de la recherche pharmaceutique.....	71
Figure 50 : Options disponibles en fonction de l'état du pipeline .....	78
Figure 51 : Options disponibles en fonction des capacités et des contraintes financières .....	79

# III. Introduction

Très souvent l'industrie pharmaceutique est présentée comme faisant face à de nombreux challenges. Soumise à un environnement plutôt hostile incluant entre autres une pression importante sur les ventes liée aux génériques et aux contraintes budgétaires des différents systèmes de santé, des contraintes réglementaires de plus en plus importantes, une image publique écornée par de multiples scandales et des coûts de développement qui explosent, l'ancien âge d'or de l'industrie pharmaceutique semble en effet bien loin.

Pour que le système actuel de développement puisse continuer à exister et à innover l'écosystème comprenant les organismes faisant de la recherche, les régulateurs et les payeurs doit être en mesure d'offrir un minimum de retour sur les fonds investis en R&D. Et ce également pour les organismes à but non lucratif ou public. Idéalement les ventes de médicaments doivent être en mesure de couvrir les frais de développement des futurs produits ou au moins de compenser leurs propres coûts de développement.

L'innovation thérapeutique représente un coût élevé ainsi qu'un risque financier majeur. En effet les capitaux importants mobilisés le sont sur une longue période et ce pour un résultat très incertain. De nombreux auteurs soulignent une diminution du rendement de la recherche pharmaceutique et questionnent la pérennité du système actuel. Mais qu'en est-il vraiment ?

Nous allons dans une première partie essayer de définir comment mesurer la R&D et ce à quoi peut correspondre le rendement de la recherche pharmaceutique, ensuite nous allons voir les différentes tendances qui impactent les rendements de la R&D et enfin les leviers disponibles pour essayer de les améliorer.

# IV. Mesures de la R&D

## A. Cadre et définition du rendement de la R&D

De manière générale un rendement s'exprime sous la forme d'un ratio entre le résultat obtenu et le nombre d'unités nécessaires d'une ressource donnée pour atteindre ce résultat. Ainsi pour pouvoir évaluer le rendement de la Recherche Pharmaceutique, plusieurs indicateurs peuvent être utilisés en fonction du point de vue que l'on souhaite prendre, donc des résultats et buts que l'on souhaite atteindre.

Afin de pouvoir définir un rendement il faut donc commencer par définir un but. Quelle serait donc la finalité de la recherche pharmaceutique ? Guérir le plus de personnes possible ? Apporter des solutions pour améliorer la qualité de vie et la durée de vie des Hommes? En rajoutant la notion de coût et de ressource financière limitée nous obtiendrions des buts de type: innover pour créer de la valeur pour la société ? Apporter des solutions avec des ratios coûts/bénéfices inférieurs à 1 ? Mais de nombreuses nouvelles questions épineuses apparaîtraient... Quelle est la valeur d'une vie ? Change-t-elle en fonction de l'âge des individus ou de l'espérance de vie ? Se pose également la question de la répartition de l'innovation dans la population. Est-il plus souhaitable de rajouter 30 ans d'espérance de vie à une personne plutôt que 0.5 années à 60 personnes ?

De nombreuses autres questions tout aussi complexes et difficilement solvables peuvent être soulevées, et même si certains proxys comme les systèmes de QALYs (*Quality Adjusted Life Year*) ou des systèmes de points en fonction de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) accordé aux nouveaux produits pourraient être imaginés ; ceux-ci resteraient très difficilement exploitables (si les données étaient disponibles) car ne seraient pas constant dans le temps et encore moins dans l'espace.

Le proxy le moins mauvais pour représenter le(s) but(s) de la recherche pharmaceutique, et de loin le plus facile à utiliser serait de considérer comme point de succès : la mise sur le marché d'un « nouveau composé ». Cette dernière expression désignant tout nouveau produit autorisé à être mis sur le marché qu'il soit d'origine chimique ou biologique, l'équivalent en langue anglaise couramment utilisé est NME (*New Molecular Entity*). Dans la suite de cette partie nous allons définir certains ratios couramment utilisés qui poursuivent cet objectif et donc qui s'appuient sur l'autorisation d'un nouveau composé. Cependant considérer ce point seulement ne permet pas d'évaluer la qualité, ni le degré d'innovation d'une nouvelle molécule.

## B. Evolution du nombre de nouvelles molécules approuvées par an

Un ratio couramment utilisé et simple à exploiter est le nombre de nouvelles molécules mise sur le marché par an. Voici un graphique publié en 2012 dans le *British Medical Journal* reprenant le nombre d'autorisations délivrées par la FDA par an entre 1950 et 2007.

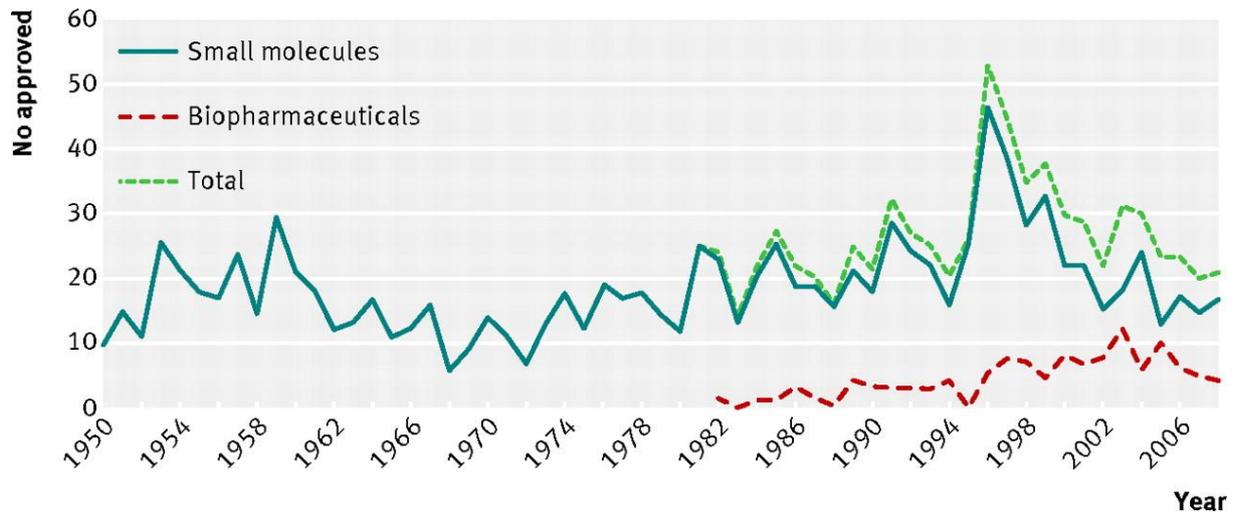


Figure 1 : Evolution du nombre de nouveaux composés approuvés par la FDA par an (1950-2007)

Source: Light D W and Lexchin J R, *BMJ* 2012

Le graphique suivant extrait de *Nature Medicine* permet de compléter le graphique précédant en y rajoutant les dernières années.

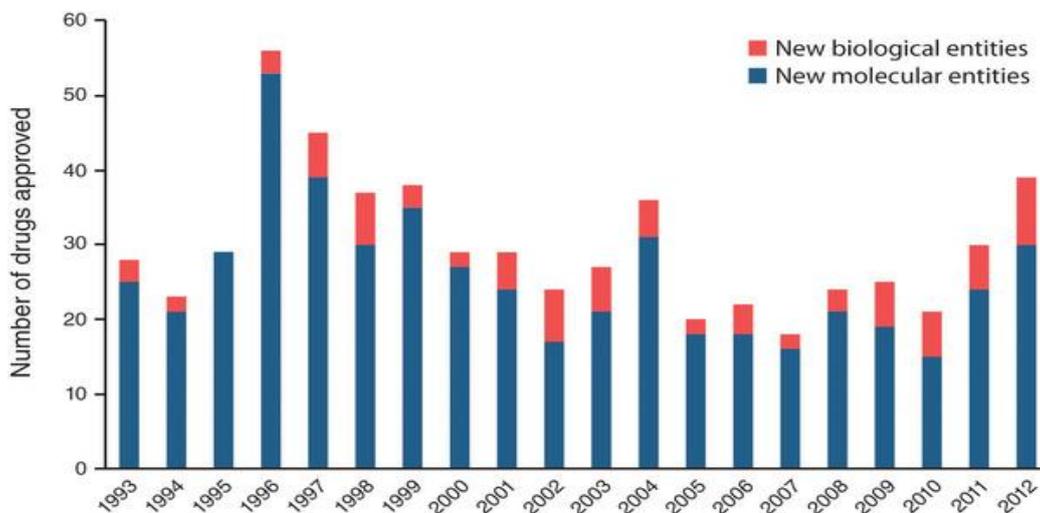


Figure 2 : Evolution du nombre de nouveaux composés approuvés la FDA par an (1993-2012)

source : *Nature Medicine* 19,114 (2013) nm0213-114)

En se référant uniquement à ce ratio et à son évolution, une baisse de la productivité de la recherche pharmaceutique est loin d'être évidente. En effet la moyenne des 60 dernières années semble se situer entre 20 et 25 autorisations par an et la diminution visible depuis 1996 ne semble être qu'un retour sur la moyenne de la période. Au contraire de cette tendance, l'année 2012 semble être un excellent cru. Cependant un tel ratio (et son évolution), comme nous l'avons souligné précédemment, ne prend pas en compte la qualité et le degré d'innovation de ces nouvelles molécules autorisées (problème lié à la définition de l'objectif de la recherche), ni ne prend pas en compte les moyens mis en œuvre pour atteindre ces résultats et omet de nombreux facteurs tels :

- le nombre de molécules testées pour arriver à ces résultats
- le temps de développement
- les dépenses et coûts de développement liés

Nous allons dans la suite de cette partie essayer de définir des ratios pouvant tenir compte de ces éléments ainsi que présenter les résultats des derniers travaux académiques sur le sujet.

## C. Les taux d'attrition et leurs évolutions

Les taux d'attrition se définissent comme le nombre de molécules passant à l'étape suivante divisé par le nombre de molécules présentes au début de l'étape. Ceux-ci constituent un ratio largement utilisé et permettent d'estimer le nombre de molécules à tester nécessaires pour obtenir un médicament. Avant de voir ces différents taux et leurs évolutions, les principales étapes de la recherche et du développement d'un médicament doivent être brièvement définies.

### a. Les différentes étapes

Ci-dessous se trouve une version simplifiée de la vie du médicament extraite du site du Leem (Les Entreprises du Médicament, syndicat principal de l'industrie pharmaceutique en France)

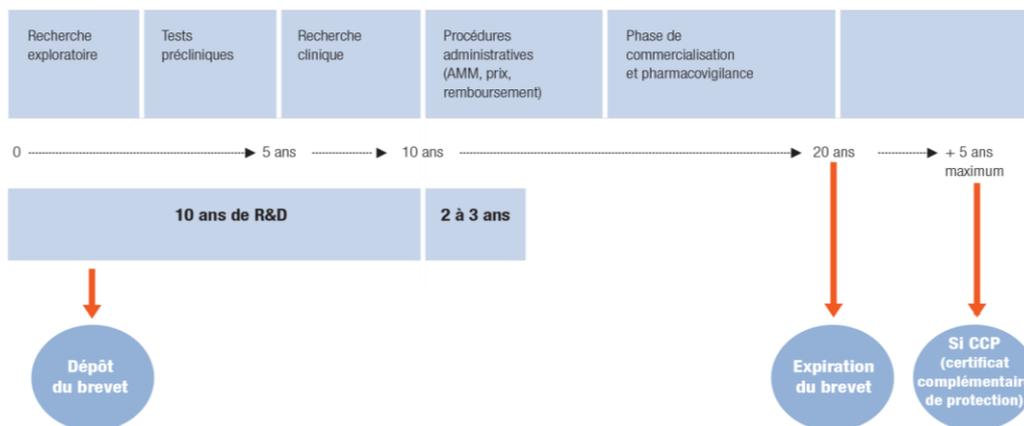


Figure 3 : Schéma simplifié des étapes de la vie d'un médicament

Source : LEEM

La partie Recherche et Développement qui nous intéresse regroupe les 4 carrés de gauche et va de la recherche exploratoire jusqu'à l'obtention d'une AMM.

Les étapes des phases de tests précliniques et de développement clinique permettent de vérifier l'efficacité de la molécule et d'en connaître les éventuels effets secondaires. Ainsi de nombreux candidats médicaments dont le rapport bénéfice/risque est négatif sont écartés.

En reprenant les informations disponibles sur le site du Leem, les études précliniques sont constituées de :

**La pharmacologie expérimentale** : des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures et, enfin, sur des modèles animaux. C'est la première preuve de concept.

**La toxicologie** : ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments.

**La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament** : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination. Mais elles ont aussi pour but de prouver les propriétés pharmacologiques.

Si les résultats de ces études dites « précliniques » sont positifs, le médicament entre en phase d'essais cliniques chez l'homme. Ces derniers sont constitués de 3 phases, définies sur le site du Leem comme suit:

**Phase 1** : tolérance ou innocuité. Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains (à des individus malades dans certaines pathologies), sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique.

**Phase 2** : efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose. Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit, ici, de définir la dose optimale, c'est à- dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires. Les études de preuve du concept servent à valider une nouvelle hypothèse de traitement chez le patient.

**Phase 3** : études « pivots ». Dans des conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, l'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo. Cela est vérifié sur un grand groupe de malades. Précautions d'emploi et risques d'interaction avec d'autres produits sont identifiés. Les essais peuvent couvrir de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

Le franchissement de ces trois étapes est nécessaire afin de compléter le dossier d'AMM et d'obtenir l'autorisation qui sera délivrée par les autorités sanitaires compétentes. Une quatrième phase, également appelée « pharmacovigilance » a lieu à partir de la commercialisation. Le but de cette dernière est de suivre le médicament au cours de sa vie et de contrôler l'existence de tout risque non décelé ou sous-estimé et de s'assurer que le ratio bénéfiques/risques reste positif.

## b. Les taux d'attrition

Plusieurs auteurs se sont penchés sur la question des taux d'attritions (ou leur contraire : les taux de succès) et leurs évolutions au cours du temps (plus rare pour ce second élément). Cependant les méthodologies et bases de données utilisées diffèrent ce qui peut rendre hasardeux des comparaisons directes.

### 1. Les taux d'attrition Préclinique :

Une seule publication à ce jour traite des taux de succès en préclinique (Paul et al, 2010). La recherche exploratoire et préclinique est divisée par l'auteur en 4 catégories différentes : *Target-to-hit*, *Hit-to-lead*, *Lead optimisation*, et *Preclinical*. Voici ci-dessous un schéma repris de l'étude publiée par Paul et al. Ce schéma couvre également les phases cliniques et les estimations du coût par étape mais nous aborderons ces points plus loin.

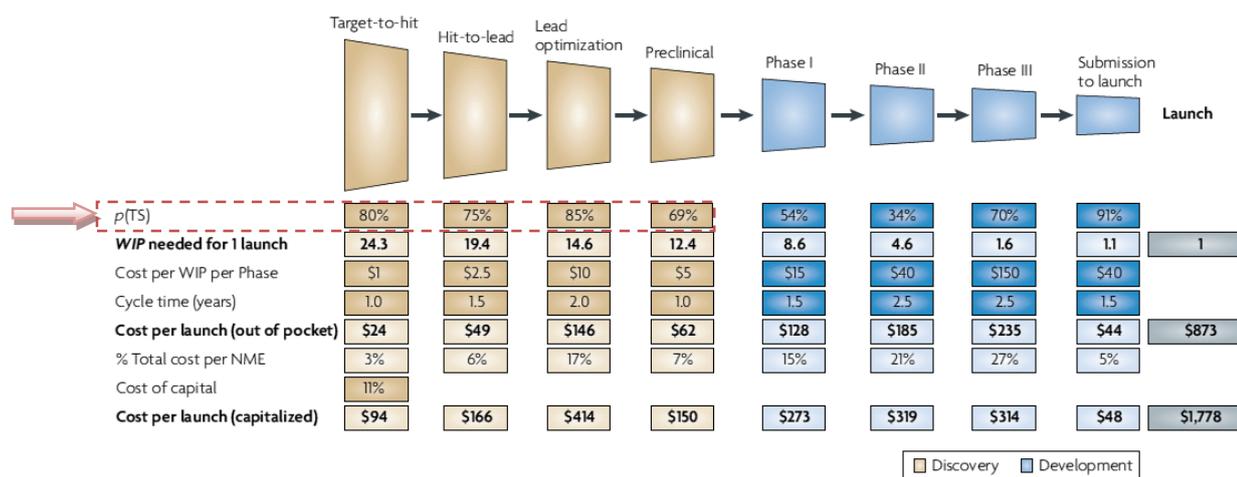


Figure 4 : Taux de succès des étapes précliniques

Source : Paul et al. (2010)

Ainsi d'après la publication, le taux de succès moyen pour passer de la première étape à la dernière étape de la phase préclinique est de 35%. Donc il faudrait théoriquement presque 3 molécules potentielles ( $1/0.35$ ) à la première phase de « *Target-to-hit* » pour avoir une molécule commençant les essais cliniques. Mais ces chiffres doivent être pris avec précaution car il s'agit de la seule étude publiée dans ce domaine, et ni la méthodologie ni la base de données utilisée pour obtenir ces données n'est mentionnée (la question des probabilités de succès était très secondaire par rapport au thème de l'article qui traitait de l'amélioration de la productivité de la recherche pharmaceutique). De plus cette estimation à un temps donné ne permet pas d'analyser une éventuelle évolution du taux d'attrition au niveau des phases précliniques.

## 2. Les taux d'attrition pour les phases Cliniques :

Le tableau suivant est extrait d'un rapport intitulé « *The R&D cost of a new medicine* » publié par l' « *Office of Health Economics* ». Les auteurs ont effectué une revue de la littérature existante sur les taux de succès des phases cliniques et on y retrouve également les différences périodes analysées pour obtenir ces résultats.

Source	Phase I	Phase II	Phase III	Cumulative probability of success (PI through PIII) <sup>a</sup>	Cohort year
DiMasi et al, 1991 <sup>1,2</sup>	75	44.2	63.5	21.1	First tested in humans between 1970 and 1982
Gilbert, Henske and Singh, 2003 (1995-2000)	75	50	67	25.1	First tested in humans between 1995 and 20002
Gilbert, Henske and Singh, 2003 (2000-2002)	69	56	40	15.5	First tested in humans between 2000 and 20022
DiMasi et al, 2003 <sup>1,2</sup>	71	44.2	68.5	21.5	First tested in humans between 1983 and 1994
Kola and Landis, 2004	60	38	55	12.5	First-in-man to registration drugs during 1991-2000
Abrantes-Metz, Adams and Metz, 2005	81	58	57	26.8	Entered one of the stages of the human clinical trials for the first time between 1989 and 2002
Adams and Brantner, 2006	100	74	46	34.0	Drugs entering human clinical trials for the first time between 1989-2002
Paul et al, 2010	54	34	70	12.9	1997-2007 <sup>a</sup>
Adams and Brantner, 2010	75	48	71	25.6	Drugs entering human clinical trials for the first time between 1989-2002
DiMasi et al, 2010 <sup>3</sup> (1993-2004)	65	40	64	16.6	First entered clinical testing between 1993 and 2004
DiMasi et al, 2010 <sup>3</sup> (1993-1998)	67	41	63	17.3	First entered clinical testing between 1993 and 1998
DiMasi et al, 2010 <sup>3</sup> (1999-2004)	64	39	66	16.5	First entered clinical testing between 1999 and 2004
Pammolli, Magazzini and Riccaboni, 2011 <sup>5</sup>	68 – 49	58 – 30	80 – 50	31.6 – 7.4	Projects started between 1990 and 2004 in US, Europe and Japan

Figure 5 : Probabilités de succès publiées pour les différentes phases cliniques

Source : *Office of Health Economics, the R&D cost of a new medicine, 2012*

Les travaux de Pammolli, Magazzini and Riccaboni (2011) sont les seuls à étudier la variation des taux d'attritions (figure 6 ci-dessous). Leurs données s'étalent entre 1990 et 2004 et les régressions linéaires montrent une augmentation des taux d'attrition sur la période, ce qui correspond à une diminution des taux de succès. Ces changements sont très prononcés pour les phases 2 et 3.

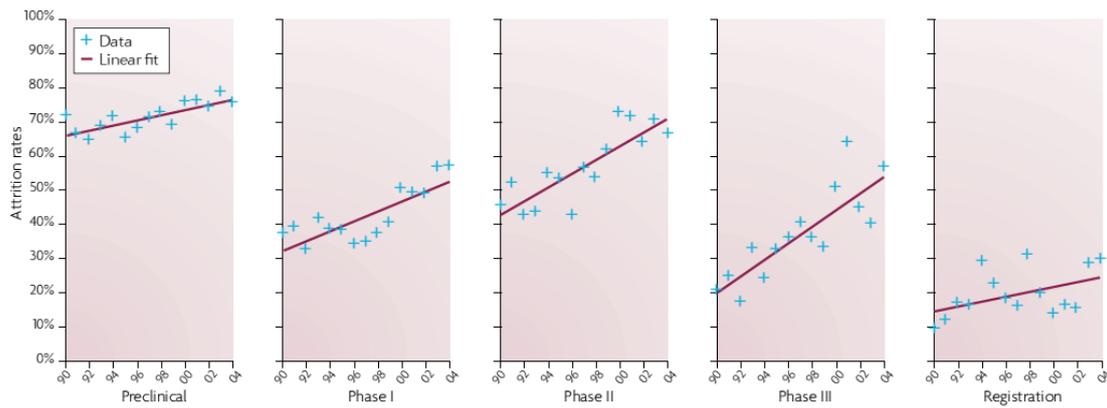


Figure 1 | Trends in attrition rates of drug development projects. Data are for projects started between 1990 and 2004 in the United States, Europe and Japan. Source: analysis of the Pharmaceutical Industry Database (BOX 1).

Figure 6 : Variation des taux d'attrition (Pammolli, Magazzini and Riccaboni (2011) )

Source : Pammolli, Magazzini and Riccaboni, *Nature Drug Discovery*, 2011

Il est intéressant de noter que 3 études utilisent les mêmes sources : Pammolli, Magazzini and Riccaboni (2011), DiMasi et al (1991 et 2003), ainsi que DiMasi et al (2010). En comparant les résultats publiés par DiMasi et alii en 1991 et 2003, la probabilité globale de succès pour toutes les phases cliniques a légèrement augmenté en passant de 21,1% en 1991 à 21,5% en 2003. Cependant la probabilité de succès pour la phase 1 a diminué, la probabilité pour la phase 2 est restée constante et a augmenté pour la phase 3.

La publication de DiMasi et alii (2010) divise l'échantillon en 2 périodes: 1993-1998 et 1999-2004. En les comparant, les taux de succès pour les phases 1 et 2 diminuent légèrement tandis que le taux augmente pour la phase 3, ce qui donne finalement une légère baisse du taux global de succès pour les phases cliniques en passant de 17.3% à 16.5%.

Les résultats les plus récents obtenus par les différents auteurs sont assez variables mais une fourchette de probabilité de succès pour chaque phase peut être obtenue, 49% à 75%, 30% à 48% et 50% à 71% pour les phases 1, 2 et 3 respectivement.

Ces variations de taux de succès et la fourchette associée ont des conséquences importantes en ce qui concerne le nombre de projets nécessaires dans chaque phase pour obtenir la commercialisation d'un produit.

Le tableau ci-dessous (figure 7) reprend les données issues d'une vaste enquête menée auprès de 16 laboratoires majeurs par CMR International (filiale de Thomson Reuters) intitulée : « *CMRI's Industry Success Rates 2003 and Global R&D Performance Metrics* ». Cette étude est largement citée et les chiffres obtenus sont également largement repris, notamment ceux concernant les taux de succès.

	2 — 1st tox dose to 1st human dose	3 — 1st human dose to 1st patient dose	4 — 1st patient dose to 1st pivotal dose	5 — 1st pivotal dose to 1st core submission	6 — 1st core submission to 1st core launch
Current success rate %	70%	63%	31%	63%	87%
Number of observations	437	320	234	112	68

Source: CMRI

Figure 7 : Taux de succès par étape (inclus les étapes d'enregistrement) 2003

En prenant en compte les taux de succès moyen pour chaque étape publiés par le CMRI en 2003, la probabilité moyenne de succès pour qu'un médicament atteigne le marché serait de 7.5% ( $=0.7*0.63*0.31*0.63*0.87$ ).

Les travaux de Paul et al. (2010), en incorporant la phase préclinique (cf figure4) estime ce taux moyen autour de 4%. ( $0.8*0.75*0.85*0.69*0.54*0.34*0.7*0.91$ ).

Pammolli, Magazzini et Riccaboni dans leur publication de 2011 n'ont pas directement calculé de probabilité de succès, mais en reprenant graphiquement les points des droites de régressions (cf figure 6) pour 2004 nous obtenons un taux d'environ 1.5 % ( $0.25*0.5*0.3*0.5*0.8$ ).

Les probabilités de succès moyennes estimant les possibilités pour un nouveau composé d'atteindre la mise sur le marché varient en fonction des différentes publications. La plus grande partie des écarts provient d'ailleurs des phases précliniques. Cependant il est intéressant de noter qu'en fonction des aires thérapeutiques les résultats obtenus sont assez différents.

### c. Taux d'attrition par aire thérapeutique :

La plupart des publications analysent les taux d'attrition (ou de succès : 1-taux attrition) de façon globale, mais la publication de Pammolli, Magazzini and Riccaboni de 2011 (citée précédemment) adresse également la question des probabilités de succès par grande aire thérapeutique, les classes ATC de niveau 1 servant de références. Le tableau (figure 8) ci-dessous tiré de leur publication montre une variabilité importante dans les probabilités de succès en fonction des aires thérapeutiques. Les auteurs ont également montré un recentrage des activités de recherche entre les 2 périodes définies (1990-1999 et 2000-2007) sur des aires thérapeutiques à plus faibles probabilités de succès. Effet qu'ils attribuent en partie à la politique des payeurs (privés et publics) qui découragent l'innovation incrémentale et les investissements sur les classes thérapeutiques établies, principalement par des systèmes de prix de référence et d'enchères prévus pour maximiser la compétition des prix entre les molécules. En effet sur ces marchés, les produits innovants sont en général remboursés au même prix que les anciens produits et cela a pour conséquence de diriger les investissements en R&D vers de nouvelles cibles thérapeutiques qui sont caractérisées par davantage d'incertitudes et de risques (besoins thérapeutiques non satisfaits et nouveaux mécanismes biologiques peu ou non explorés) mais également par moins de compétition sur les prix après la commercialisation.

Anatomical Therapeutic Classification (ATC1)	Number of projects	Average sales (US\$ million)	Average POS (%)	Percentage of total projects		
				1990–1999	2000–2007	Change <sup>‡</sup>
L: Antineoplastic and immunomodulating agents	6,566	105.3	1.80	21.77	29.77	+8.00
Including L01: Antineoplastic agents	5,094	92.0	1.29	16.55	23.43	+6.88
N: Nervous system	3,817	43.5	2.85	14.46	15.55	+1.09
B: Blood and blood-forming organs	822	72.9	3.81	4.11	2.38	-1.73
J: Anti-infectives for systemic use	4,737	82.4	3.92	18.85	18.41	-0.44
M: Musculoskeletal system	1,472	22.6	4.19	6.49	5.10	-1.39
A: Alimentary tract and metabolism	2,046	14.8	4.46	7.26	8.82	+1.56
R: Respiratory system	1,165	13.3	4.81	5.07	4.10	-0.97
C: Cardiovascular system	2,139	45.6	4.86	10.72	6.15	-4.57
D: Dermatologicals	859	4.4	6.64	3.63	3.13	-0.50
G: Genitourinary system and sex hormones	865	21.0	11.75	3.95	2.86	-1.09
Other (H+P+S) <sup>§</sup>	945	11.2	19.79	3.70	3.73	+0.04

POS, probability of success; R&D, research and development. \*The top ten areas in terms of activity are defined according to the top level of the ATC system. †All differences are statistically significant ( $P$ -value < 5 %) except for class J and the residual class 'Other'. ‡H represents systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins; P represents antiparasitic products, insecticides and repellents; S represents sensory organs. Source: analysis of the Pharmaceutical Industry Database (BOX 1).

Figure 8 : Probabilités de succès par aire thérapeutique et leurs évolutions (Pammolli, Magazzini et Riccaboni)

Source : Pammolli, Magazzini and Riccaboni, 2011

Une autre publication régulièrement citée mais cependant plus ancienne (et également présente dans la partie sur les taux d'attrition globaux), I. Kola et J. Landis (2004) analyse également les taux de succès par aire thérapeutique (figure 9). Ces données sont statiques et ne permettent pas d'analyser une éventuelle évolution. Toutefois celles-ci vont dans le même sens que les derniers résultats publiés par Pammolli, Magazzini and Riccaboni et montrent une hétérogénéité dans la répartition des probabilités de succès à travers les différentes aires thérapeutiques.

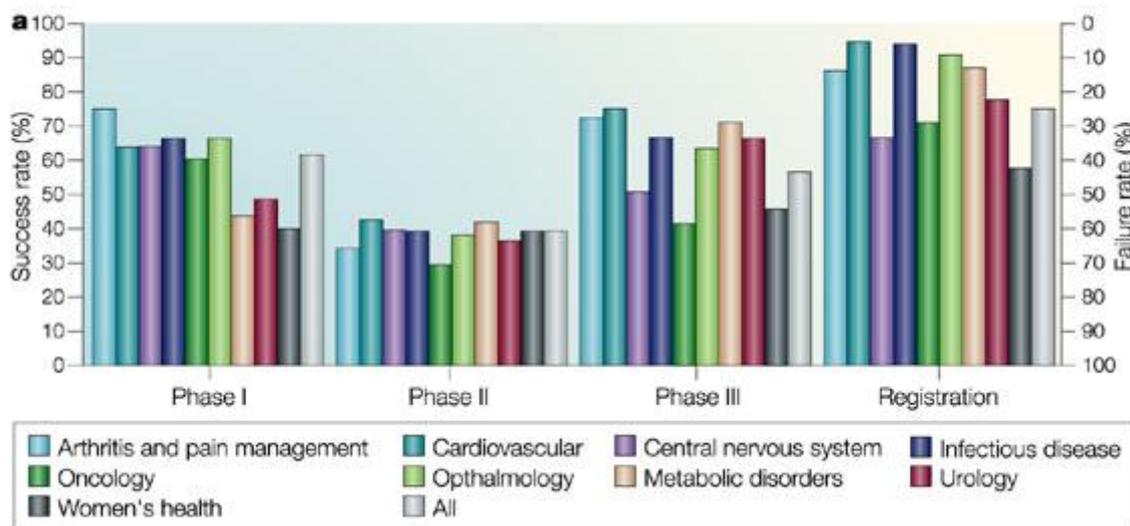


Figure 9 : Probabilités de succès par aire thérapeutique et étapes (I. Kola et J. Landis)

Source : Ismail Kola & John Landis Nature Reviews Drug Discovery 3, 711-716 (August 2004)

Enfin voici les résultats d'une autre publication (par Adams and Brantner 2006) qui traite du même sujet mais avec un découpage des aires thérapeutiques encore différent.

Disorder	n	Entry probability (%)			Cumulative <sup>1</sup>
		Phase II	Phase III	Approval	
Blood	163	60	57	25	9%
Cardiovascular	280	69	4	22	6%
Dermatological	122	8	44	29	11%
Genitourinary	12	92	5	37	20%
HIV/AIDS	108	75	50	36	14%
Cancer	68	78	46	20	7%
Musculoskeletal	134	73	41	22	7%
Neurological	192	73	47	22	8%
Anti-parasitic	20	100	67	53	36%
Respiratory	165	68	31	16	3%
Sensory	53	88	60	40	21%
<b>Primary Indication</b>					
Alzheimer's disease	46	65	46	25	7%
Rheumatoid arthritis	51	91	33	23	7%
Asthma	74	81	36	26	8%
Breast cancer	54	96	58	44	24%
HIV/AIDS	89	83	56	44	20%

Figure 10 : Probabilités de succès par aire thérapeutique et étapes (Adams et Brantner)

Source: Adams and Brantner (2006)

#### d. Les taux d'attrition en fonction de l'origine de la molécule (recherche interne/externe)

La plupart des publications disponibles se focalisent sur les produits développés en interne par les laboratoires parce que les données concernant les acquisitions/licences/partenariats sont très difficiles à obtenir, puis à comparer entre elles (notamment pour les questions liées aux coûts de développement). Il est également intéressant de noter que certaines bases de données utilisées ne font pas la distinction entre les molécules développées en interne ou externe et que les auteurs analysent les données dans leur ensemble pour réaliser leurs ratios et calculs. Toutefois certaines études comparent les probabilités de succès des produits provenant de la recherche interne et des produits licenciés. La plus récente traitant du sujet et dont les résultats sont présentés ci-dessous (DiMasi et al 2010, figure 11) montre une probabilité plus importante de succès pour les produits licenciés. Différence que les auteurs attribuent à 2 phénomènes. D'une part les produits licenciés ont généralement passé des phases de screening et de tests et seuls les médicaments potentiellement plus prometteurs sont susceptibles d'être acquis. Et d'autre part il est probable que certains essais cliniques aient été réalisés avant que les molécules soient acquises ou cédées. Enfin dernier biais important, il faut souligner que les auteurs n'avaient pas les données concernant la période d'acquisition, ainsi les molécules licenciées ont pu l'être à n'importe quelle phase.

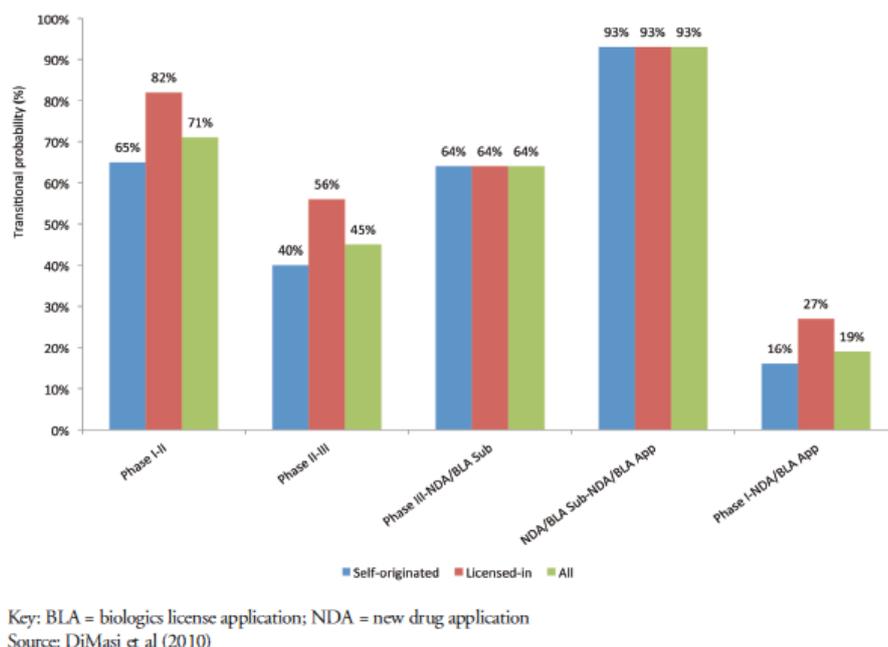


Figure 11 : Probabilités de succès par phase en fonction de l'origine de la molécule (interne/externe) sur la période 1993-2004

Les 2 groupes semblent avoir des taux de succès similaires pour la Phase 3 (64%) et pour la phase réglementaire (93%), mais des taux différents en faveur des produits licenciés pour le passage des phases 1 (65% contre 82%) et 2 (40% contre 56%).

Les auteurs ont également analysé l'évolution de ces probabilités de succès sur les 2 périodes qu'ils analysaient dans leur publication (1993-1998 et 1993-2004) dont voici un tableau récapitulatif :

Molécule source	n	Approved molecules	Open molecules <sup>1</sup>	Percentage completed (%) <sup>1</sup>	Current success rate (%) <sup>1</sup>	Maximum possible success rate (%) <sup>2</sup>
<b>1993-2004</b>						
Self-originated	1,225	87	239	80.5	7.1	26.6
Licensed-in	412	41	141	65.8	10.0	44.2
Licensed-out	101	10	42	58.4	9.9	51.5
<b>All</b>	<b>1,738</b>	<b>138</b>	<b>422</b>	<b>75.7</b>	<b>7.9</b>	<b>32.2</b>
<b>1993-1998</b>						
Self-originated	584	64	48	91.8	11.0	19.2
Licensed-in	180	32	30	83.3	17.8	34.4
Licensed-out	57	9	21	63.2	15.8	52.6
<b>All</b>	<b>821</b>	<b>105</b>	<b>99</b>	<b>87.9</b>	<b>12.8</b>	<b>24.8</b>

Figure 12 : Evolution des probabilités de succès par phase en fonction de l'origine de la molécule (interne/externe) pour les périodes 1993-1998 et 1993-2004

Source: Office of Health Economics, *the R&D cost of a new medicine*, 2012

Il semblerait que sur la période 1993-2004 les probabilités de succès aient diminué pour les molécules provenant à la fois de la recherche interne et de la recherche externe.

Il est important de noter que cette différence de probabilité de succès entre les molécules licenciés et les molécules provenant de la recherche interne a des conséquences sur le coût de développement d'un nouveau médicament. Nous allons voir ce point dans une prochaine partie.

## D. Evolution du temps nécessaire à la mise sur le marché

Le temps de développement par molécule (qui peut être ensuite subdivisé par phase) constitue un autre ratio couramment utilisé. Son usage et utilité quand utilisé seul peut paraître limité, mais cependant pour calculer le coût de développement moyen d'un médicament, ceux-ci (subdivisé par phase) s'avèrent indispensables.

### a. Temps de développement moyen pour les phases cliniques

Le temps de développement joue un rôle important dans le rendement de la recherche pharmaceutique. En effet à probabilité de succès constante, un accroissement du temps de mise sur le marché diminue la productivité (en termes de nouveaux médicaments par an) de la recherche pharmaceutique et inversement une diminution de la durée augmente la productivité. Et il en va de même pour les coûts de développement que nous verrons dans une prochaine partie, au plus le temps de développement est court et au plus le coût de développement d'un nouveau médicament est faible.

Dans le rapport « *The R&D cost of a new medicine* » (publié par l'OHE et déjà présenté dans la partie sur les taux d'attrition), les auteurs se sont également penchés sur la problématique de la durée moyenne nécessaire pour arriver à la mise sur le marché d'un médicament. Le tableau ci-dessous (figure 13) reprend la revue de la littérature qui a été faite.

Publication	Phase I	Phase II	Phase III	Total Phase I–Phase III	Cohort Study
DiMasi et al, 1991	16.2	22.5	29.9	68.6	First tested in humans between 1970 and 1982
DiMasi et al, 2003	21.6	25.7	30.5	77.8	First tested in humans between 1983 and 1994
Abrantes-Metz, Adams and Metz, 2005	19.7	25.1	41.4	86.2	Entered one of the stages of the human clinical trials for the first time between 1989 and 2002
Adams and Brantner, 2006	19	30	30	79	Drugs entering human clinical trials for the first time between 1989-2002
Keyhami, Diener-West and Powe, 2006	N/A			61.2	Drugs approved in the US between 1 January 1992 and 1 January 2002
Adams and Brantner, 2010	16.6	30.7	27.2	74.5	Drugs entering human clinical trials for the first time between 1989-2002
Paul et al, 2010	18	30	30	78	1997-2007 <sup>1</sup>
Kaitin and DiMasi, 2011	N/A			78 <sup>2</sup>	New product approvals in the US during 2000–2009

<sup>1</sup> We are uncertain about this timeframe as the paper is not explicit.

<sup>2</sup> Kaitin and DiMasi (2011) provide evidence for clinical phases in total without differentiating between phases. The 78 months refers to the subset of FDA-approved compounds between 2000 and 2009.

Figure 13 : Temps de développement par phase estimés dans la littérature (en mois)

Source : Office of Health Economics, *the R&D cost of a new medicine*, 2012

Les auteurs se sont focalisés sur la durée des phases cliniques (1 à 3), parties constantes dans toutes les publications; les phases de tests sur les animaux, de revue réglementaire et de soumission n'étant pas toujours présentes.

Au vu de ces chiffres il semblerait que la durée des phases cliniques (1 à 3) soit restée relativement stable sur les différentes périodes étudiées. Cependant dans les publications se référant aux périodes les plus anciennes la Phase 3 semblait durer la plus longtemps tandis que les travaux sur des périodes plus récentes semblent indiquer que les durées des phases 2 et 3 sont devenues similaires.

De plus il est intéressant de noter que les travaux de Kaitin et DiMasi (2011) montrent une différence significative pour la durée d'obtention d'une AMM avec la revue prioritaire (*priority review*) mise en place par la FDA. Nous allons voir plus loin qu'il s'agit d'un des mécanismes mis en œuvre par les autorités de régulation américaines afin de réduire le temps et le coût de développement des médicaments innovants. La durée de revue pour l'obtention d'une AMM pour le groupe « prioritaire » est de 0.8 année contre 1.6 années pour le « non prioritaire ». La durée des essais cliniques n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

Pammolli, Magazzini and Riccaboni, dans leur publication de 2011 ont estimé la durée moyenne entre le dépôt du brevet et la commercialisation du produit sur 2 périodes. Le temps

moyen de développement est passé de 9.7 ans dans les années 1990 à 13.9 ans pour les produits lancés après 2000.

## b. Temps de développement moyen par aire thérapeutique

Comme pour les taux d'attritions, les différentes aires thérapeutiques ont également une influence sur le temps moyen de développement. Voici un tableau issu des travaux de Kaitin et DiMasi (2011) se focalisant sur la période allant de 2005 à 2009 et estimant la durée du début des essais cliniques jusqu'à la commercialisation.

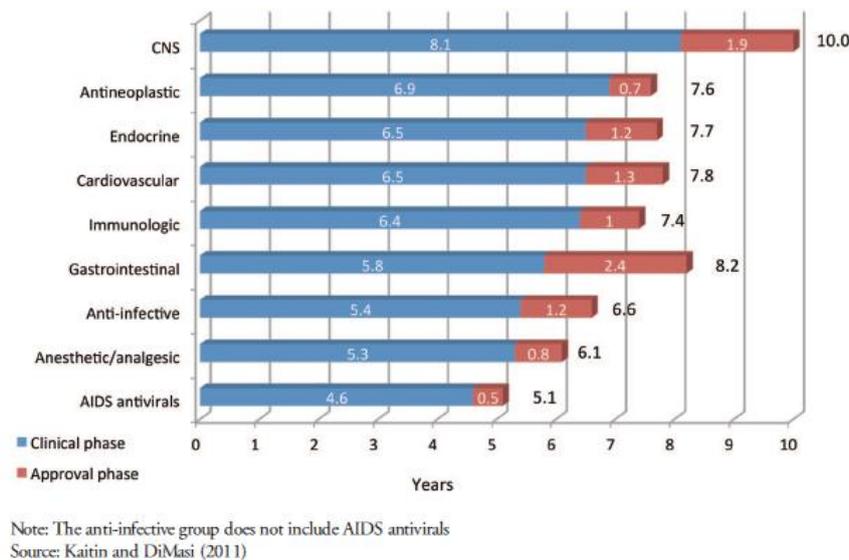


Figure 14 : Durée moyenne des essais cliniques jusqu'à l'autorisation pour les nouvelles molécules par aires thérapeutiques sur la période 2005-2009

Ainsi en fonction des aires thérapeutiques, la durée des essais cliniques et de la partie réglementaire semble varier de façon importante.

Le temps de développement est une composante directe du rendement de la recherche pharmaceutique, si celui-ci est exprimé en termes de nouvelles molécules arrivant sur le marché par an, mais joue également un rôle très important si le rendement est défini de manière plus financière et introduit la notion de coût par molécule, ou de retour sur investissement dans la R&D pharmaceutique.

Dans les prochaines parties nous essayerons d'aborder la question du rendement de la recherche pharmaceutique avec une vision plus économique, cette nouvelle approche du rendement se rapprochant plus des objectifs, des contraintes et de la vision des laboratoires pharmaceutiques.

## E. Coût du développement d'un nouveau médicament

### a. Estimation globale du coût de développement d'un nouveau médicament

#### 1. Approche par étapes

Plusieurs auteurs ont publié des estimations du coût de développement d'un nouveau médicament mais les périodes, zones étudiées et méthodologies diffèrent rendant ainsi difficile des comparaisons directes. Cependant dans ces publications, 4 grandes composantes sont généralement utilisées pour essayer d'estimer le coût de développement : ce qui a été réellement dépensé (=out of pocket costs), les taux de succès ou d'attrition, le temps de développement par phase et le coût du capital.

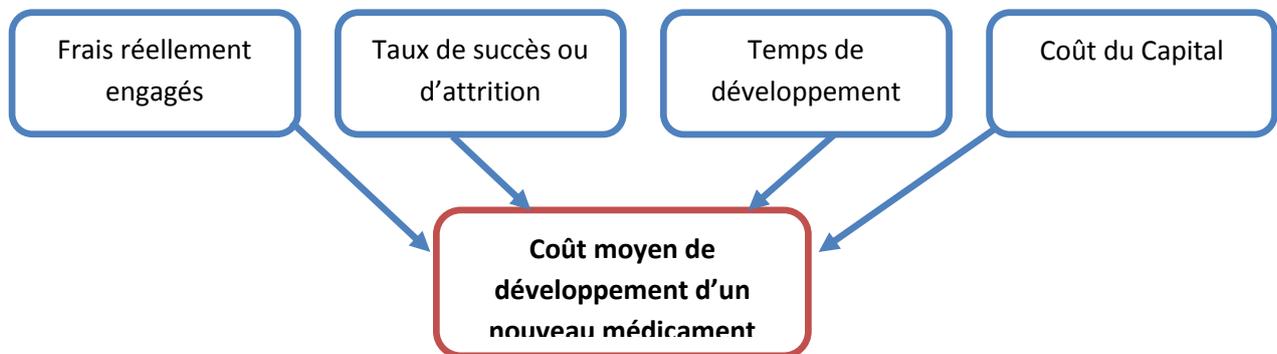


Figure 15 : Facteurs classiquement utilisés dans la littérature pour estimer le coût de développement d'un nouveau médicament

Nous avons déjà, dans les parties précédentes, abordé le temps de développement et les taux d'attrition, nous allons poursuivre sur la question du coût du capital et de son influence sur les estimations réalisées.

Cependant avant de commencer la partie sur le coût du capital, regardons les différentes estimations publiées sur le prix de développement d'un nouveau médicament. En annexe 1 se trouve un tableau récapitulatif des différentes hypothèses et sources utilisées pour obtenir les résultats repris dans le tableau suivant :

Source	US\$m, 2011 prices
Hansen, 1979	199
Wiggins, 1987	226
DiMasi et al, 1991	451
OTA, 1993	625
Myers and Howe, 1997	664
DiMasi et al, 2003	1,031
Gilbert, Henske and Singh, 2003	(1995-2000) 1,414
	(2000-2002) 2,185
Adams and Brantner, 2006	1,116
Adams and Brantner, 2010	1,560
Paul et al, 2010	1,867
Mestre-Ferrandiz et al, 2012	1,506

Note: All values are adjusted to US\$ 2011 prices using data for the US GDP implicit price deflator from the World Bank. The GDP implicit deflator shows the rate of price change in the economy as a whole, being the ratio of GDP in current local currency to GDP in constant local currency.

Figure 16 : Estimations du coût complet pour développer un nouveau médicament publiées dans la littérature

Source : Office of Health Economics, the R&D cost of a new medicine, 2012

Les auteurs de ce tableau ont également représenté ces données sous la forme d'un graphique, replaçant les estimations obtenues au milieu de la période étudiée par chaque publication.

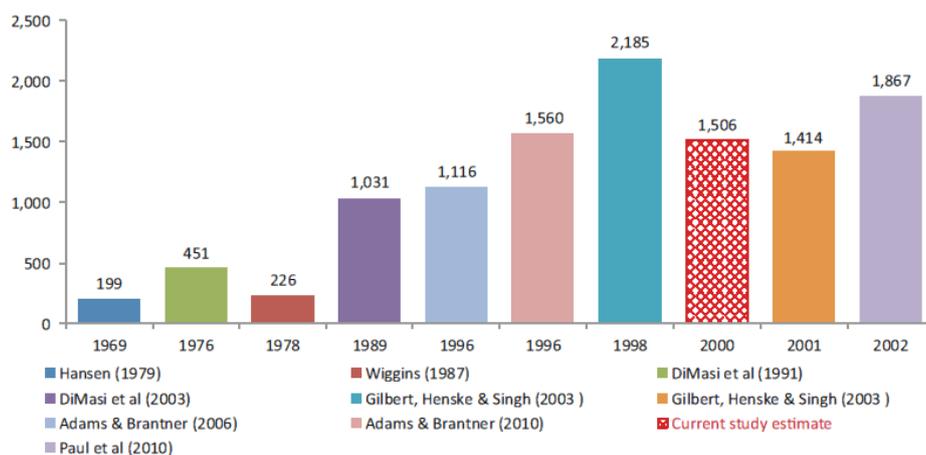


Figure 17: Estimations du coût de développement d'un nouveau médicament en fonction du temps

Source : Office of Health Economics, the R&D cost of a new medicine, 2012

Malgré les variations méthodologiques, les publications disponibles sur la question de l'estimation du coût de développement semblent montrer une augmentation du montant moyen estimé.

Ces publications ont essayé d'estimer le coût moyen de l'obtention d'une AMM pour une nouvelle molécule en estimant le coût de toutes les étapes. Une autre approche avec une méthodologie relativement opposée est de prendre les montants globaux dépensés en R&D (au niveau des comptes consolidés des entreprises) et de diviser ce montant par le nombre d'AMM obtenu.

## 2. Approche par les frais de R&D

Certes cette dernière approche est plus grossière et ne prend pas en compte le coût du capital et l'impact du temps de développement, mais cela permet d'apporter une nouvelle estimation et de pouvoir dans une certaine mesure comparer les différents laboratoires entre eux, ce qui n'était pas le cas avec les études précédemment citées. En annexe 2 se trouve le tableau complet des 100 laboratoires analysés avec le nombre de nouvelles AMM et les dépenses en R&D sur 15ans ajustées de l'inflation. Voici les résultats de cette étude réalisée par Forbes (la période considérée est de 10ans).

Nombre de nouveaux composés approuvés	Frais de R&D par composé (millions de \$)	
	Médiane	Moyenne
8 à 13	5459	5998
4 à 6	5151	5052
2 à 3	1803	2303
1	351	953

Sources : Forbes; Innothink Center For Research In Biomedical Innovation; FactSet Systems

Figure 18 : Médiane et moyenne des frais de R&D dépensés par un laboratoire pour le développement d'un nouveau médicament en fonction du nombre de composés approuvés sur une période de 10 ans

Ainsi la médiane obtenue pour les entreprises n'ayant commercialisé qu'un composé sur la période est \$351millions dépensés, mais si on considère celles ayant commercialisé plus de 1 nouvelle molécule, la médiane du coût par composé augmente de façon très importante. De plus celle-ci augmente avec le nombre de composés commercialisés. Ce phénomène peut être expliqué de la façon suivante : pour chaque start-up/ ou petit laboratoire qui obtient une AMM de nombreux autres échouent, et les coûts associés aux échecs ne sont pas supportés par les entreprises qui réussissent. Tandis que pour les laboratoires de taille plus importante, les coûts liés aux échecs et aux réussites doivent être supportés. Il est intéressant de

remarquer que dans l'approche par étapes, le coût lié aux échecs est pris en compte grâce aux différents taux d'attrition. Ainsi, au plus le taux global d'attrition pour la molécule (et son aire thérapeutique) sera important, au plus le coût de développement sera important.

Frais de R&D sur 10 ans en millions \$	Frais de R&D par composé (millions de \$)	
	Médiane	Moyenne
>20,000	6348	6632
>5,000	2883	2961
>2,000	1917	2480
>1,000	1459	741

Sources : Forbes; Innothink Center For Research In Biomedical Innovation; FactSet Systems

Figure 19 : Médiane et moyenne des frais de R&D dépensés par nouvelle molécule développée en fonction des frais de R&D totaux du laboratoire sur une période de 10 ans

Ce deuxième tableau divise les entreprises en fonction des montants investis en R&D sur une période de 10ans et semble montrer que la taille a un coût. Les grosses entreprises seraient elles donc moins efficaces en R&D ? En effet au plus les entreprises dépensent en R&D et au plus la médiane (et la moyenne) du coût par composé est importante. Une partie de cette différence pourrait également être expliquée par le fait que les entreprises plus petites ne supportent pas tous les coûts financiers (échecs, partenariats etc). Cependant certaines entreprises comme Bristol-Myers Squibb par exemple, font beaucoup mieux que leurs pairs, avec 9 nouvelles molécules approuvées et un coût moyen par nouveau composé de \$3.4 milliards soit la moitié des coûts moyens obtenus par Eli Lilly ou Pfizer.

Bien entendu cette méthode présente également de nombreux biais et reste moins fiable que les méthodes cherchant à évaluer le coût de chaque étape. En effet les frais de R&D aux bilans des entreprises sont en général biaisés (à la hausse pour des raisons fiscales) et/ou difficilement attribuables entièrement aux frais de développement de nouveaux composés. Par exemple des entreprises comme Abbott (avant le *spin-off* d'Abbvie) ou Johnson & Johnson possèdent également une R&D pour la partie hors médicament qui n'est pas dissociable du total. De plus les grands groupes comptabilisent aussi les frais de pharmacovigilance dans les dépenses R&D, ce qui contribue à une surestimation des coûts.

## b. Estimation globale du coût de développement d'un nouveau médicament

Nous l'avons vu dans la partie précédente, les publications cherchant à estimer le coût moyen de développement d'un nouveau médicament par étapes présentent une fourchette de résultats assez large. Nous avons vu également que ces estimations s'appuyaient sur 4 principaux facteurs à savoir ce qui a été réellement dépensé, les taux de succès ou d'attrition, le temps de développement et le coût du capital. Sachant que, comme ce qui a été montré précédemment, les taux d'attrition et le temps de développement changent de façon importante en fonction des aires thérapeutiques, nous devrions donc nous attendre à des variations dans les coûts moyens de développement estimé par aire thérapeutique. Voici ci-dessous (figure 20) des résultats publiés par Adams et Brantner en 2006 sur cette question.

Disorder	Cost (2011 US\$m)
Blood	1,164
Cardiovascular	1,140
Dermatological	870
Genitourinary	816
HIV/AIDS	694
Cancer	1,339
Musculoskeletal	1,216
Neurological	1,306
Anti-parasitic	583
Respiratory	1,457
Sensory	833
<b>Primary Indication</b>	
Alzheimer's disease	1,161
Rheumatoid arthritis	1,203
Asthma	951
Breast cancer	784
HIV/AIDS	616

Note: All values are adjusted to 2011 dollars using the US GDP implicit price deflator from the World Bank  
Source: Adams and Brantner (2006)

Figure 20 : Estimations du coût de développement d'un nouveau médicament par aire thérapeutique

Pour rappel (cf figure 16) et comparaison, le coût moyen de développement d'un médicament estimé par les auteurs dans leur publication de 2006 était de 1'116 millions de dollars (ajusté aux dollars de 2011).

Comme nous pouvions nous y attendre, les variations de taux d'attrition et du temps de développement ont une action importante sur le coût total de développement estimé. Nous allons également voir plus loin que ces 2 éléments ont une influence sur les frais de R&D réels. De plus il est intéressant de remarquer que le coût du capital, nous allons le voir plus loin également, est généralement calculé pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique et donc ne varie pas en fonction des aires thérapeutiques (ou très peu si on considère que les médicaments d'origine biologique doivent subir léger un premium). Ce dernier va seulement

intervenir de façon indirecte sur le coût d'un nouveau médicament à travers le temps de développement.

### c. La loi d'Eroom

Le concept de « loi d'Eroom » a été introduit dans un article publié dans Nature Drug Discovery en 2012 par J.W. Scannell, A. Blanckley, H. Boldon et B. Warrington. Cette loi fait référence à la fameuse loi de Moore, qui stipule que tous les 18 mois à 2 ans le nombre de transistors pouvant être intégrés aux circuits électroniques doublait. A l'inverse de cette loi, les auteurs ont remarqué que le nombre de nouveaux composés approuvés par milliard de dollars dépensés était divisé par 2 tous les 9 ans, d'où le nom de la loi de Moore inversé : la loi d'Eroom.

Voici le schéma présenté par les auteurs dans leur article dont il est important de le souligner, l'axe des ordonnées et logarithmique.

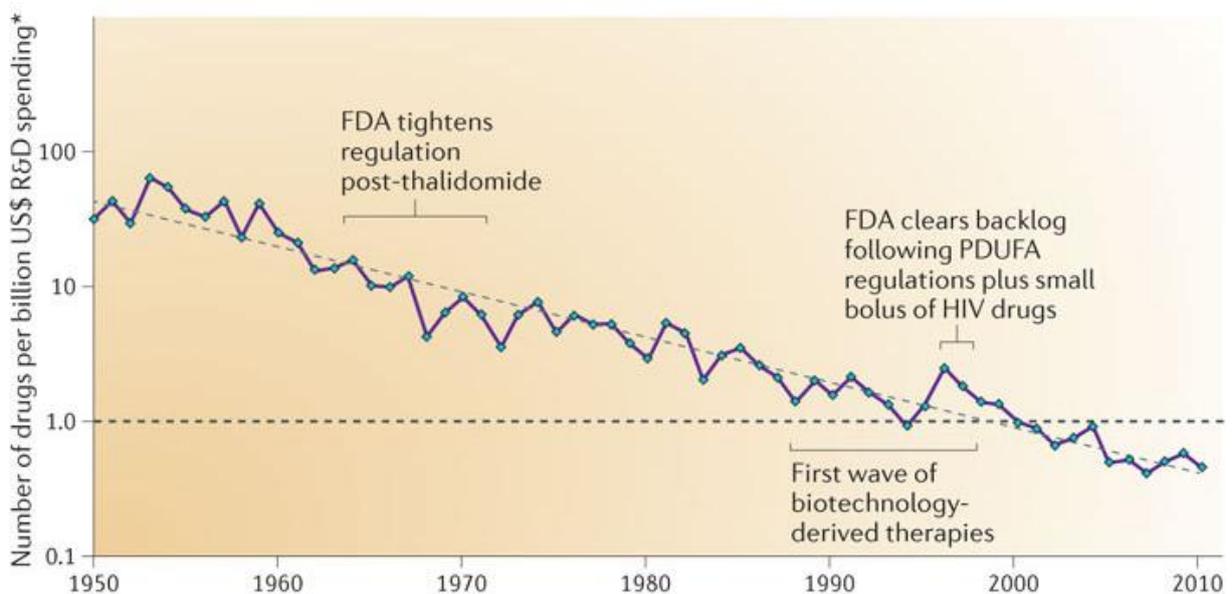


Figure 21 : Tendence générale de l'efficacité de la R&D pharmaceutique ou la Loi d'Eroom (prix ajustés)

Source : Nature Reviews Drug Discovery 11, 191-200 (March 2012) Jack W. Scannell, Alex Blanckley, Helen Boldon & Brian Warrington

Le schéma suivant également extrait de la même publication montre les taux de déclin (régression linéaire réalisée) sur des périodes de 10 ans et celui-ci semble relativement stable sur les 60 dernières années.

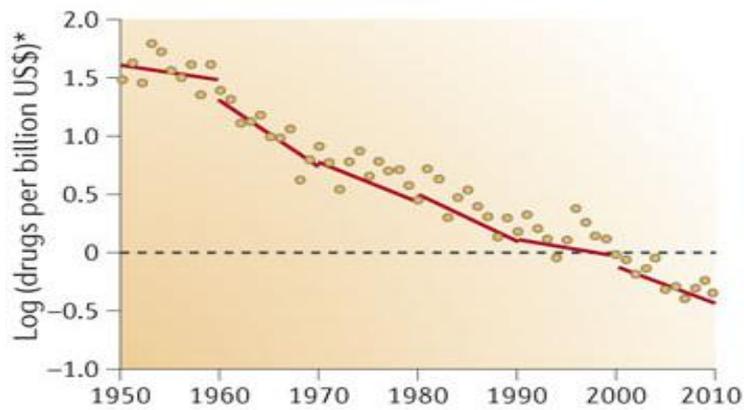


Figure 22 : Taux de déclin par période de 10 ans

Source : *Nature Reviews Drug Discovery* 11, 191-200 (March 2012) Jack W. Scannell, Alex Blanckley, Helen Boldon & Brian Warrington

Les auteurs ont attribué ce déclin continu à 4 facteurs :

- **'Better than The Beatles' effect** : le titre est relativement explicite, si chaque nouvelle molécule qui est développée doit être meilleure que les existantes, la barre va être de plus en plus haute ce qui va conduire à plus de dépenses et de ressources utilisées. Dans certaines aires thérapeutiques notamment les antiulcéreux la barre est tellement haute qu'il est peu probable de réussir à la dépasser (statut Beatles atteint).
- **'Cautious regulator' effect** : ici également le titre est explicite ; suite aux scandales sanitaires (notamment le thalidomide dans les années 60 ou le Vioxx en 2004), les règles et standards d'efficacité et de toxicité devant être atteints ont été augmentés. Pour ces 2 premiers points il est intéressant de noter que cela pousse la recherche vers des aires thérapeutiques où les besoins sont non pourvus car les barrières sont moins importantes.
- **'Throw money at it' tendency** : les auteurs ont peu détaillé ce point, en partie car ce problème est également relativement clair, on ne peut résoudre un problème complexe uniquement en rajoutant des ressources financières et humaines.
- **'Basic science-brute force' problem** : ce dernier point peut sembler paradoxal, l'approche de plus en plus basée sur la science fondamentale et les données au cours des 20 dernières années aurait entravé le progrès (au détriment des tests sur les animaux, méthode de base dans les années 60). Se focaliser ainsi uniquement sur les mécanismes moléculaires aurait conduit à rater des opportunités et à développer des produits qui une fois arrivés aux phases cliniques ont été des échecs car ne tenaient pas compte de la complexité du vivant.

La loi empirique d'Eroom a l'air de s'appliquer à la recherche pharmaceutique cependant il semblerait qu'un plateau ait été atteint et que la situation ne s'aggrave plus depuis quelques

années maintenant. De plus certains arguments avancés par les auteurs, notamment le dernier ('Basic science-brute force') et partiellement le premier ('Better than The Beatles') peuvent sembler fallacieux. En effet la recherche actuelle est encore loin de comprendre l'ensemble des mécanismes régulant la biologie humaine, et de nombreuses nouvelles pistes sont en cours d'exploration aujourd'hui (génomique, immunothérapie, big data etc...) ce qui permettra peut-être de nouvelles avancées thérapeutiques.

#### d. Coût du capital et actualisation

Une notion très importante pour les coûts de développement et le rendement (économique) de la recherche est le coût lié au temps, dans le cas de l'industrie pharmaceutique : le coût du capital (coût du temps et du risque associé). Pour un agent économique, recevoir une certaine somme maintenant ou recevoir cette même somme après une période  $t$  n'a pas la même valeur. Ce coût est en quelque sorte un dédommagement du temps où l'argent est immobilisé et est également associé à un risque donné. Pourquoi investir sur des projets risqués et potentiellement tout perdre alors qu'il est possible d'avoir le même retour sur investissement sans risque ? Donc pour un risque donné il existe théoriquement un retour sur investissement minimum correspondant, et ainsi au plus un projet est risqué et au plus ce retour va être important.

Le temps a donc un coût et ce coût du temps (ou du capital, si on associe la notion de risque) constitue le dernier des 4 piliers utilisés par les académiques pour essayer d'estimer le coût de développement d'un médicament. La recherche pour lancer un nouveau médicament s'étale sur de nombreuses années et les frais sont engagés longtemps avant les premières ventes donc l'impact est loin d'être négligeable. Pour donner un ordre de grandeur de l'impact, environ la moitié du coût total estimé par DiMasi et al (publication 2003), provenait de l'actualisation des dépenses de R&D.

##### 1. Actualisation et Valeur Actuelle Nette

Ainsi, comme le temps possède un coût, il n'est pas possible de comparer directement des flux financiers (entrée ou sortie d'argent) qui ont des dates différentes, ceux-ci ont besoin d'être ramenés à une même base : il s'agit de l'opération d'actualisation.

Ainsi de manière générale la Valeur Actualisée (VA) est égale au flux futur divisé par  $(1+r)$  à la puissance  $t$ , où  $r$  est le taux d'actualisation et  $t$  le nombre d'unités de temps.

$$VA = \text{Flux de trésorerie} / (1+r)^t$$

Cette définition peut ensuite être étendue de manière plus large à tout projet et on obtient ainsi la Valeur Actuelle Nette =  $\sum \text{Flux} / (1+r)^t$  (Avec la somme allant de 1 jusqu'au nombre  $N$  de périodes).

Cette baisse de valeur liée au temps, et également directement liée au taux d'actualisation  $r$ , dépend des individus et de leur tropisme pour le risque. Dans le cas de la recherche pharmaceutique ce coût du temps peut être défini par le coût d'opportunité, ou encore par le coût du capital.

## 2. Coût du capital

En reprenant la définition donnée par Wikipédia, le coût moyen pondéré du capital (CMPC), plus connu sous le nom de WACC (*Weighted Average Cost of Capital* en anglais), est le taux de rentabilité annuel moyen attendu par les actionnaires et les créanciers, en retour de leur investissement. Il se définit mathématiquement comme suit (cas avec taxes) :

$$CMPC = \frac{E \times k_E + D \times k_D \times (1 - t)}{E + D}$$

où : E : fonds propres, D : dettes,  $k_E$  : coûts des fonds propres,  $k_D$  : coût de la dette et t : taux d'imposition.

Il est intéressant de noter que le coût réel de la dette est plus faible que le  $k_D$  puisque celui-ci est multiplié par (1-t), ce qui correspond aux économies d'impôts liées à la déductibilité des intérêts d'emprunts.

De manière générale, toute prise de risque doit être rémunérée. Ainsi au plus un projet, une dette, un secteur de l'économie est risqué et au plus les rendements attendus par les investisseurs seront importants (par rapport à un actif considéré comme sans risque, telles des obligations de certains états par exemple).

De façon simplifiée le coût de la dette ( $k_D$ ) dépend de plusieurs facteurs (solvabilité de l'entreprise (ratios), perspectives et risques liés au secteur d'activités, comparaisons avec les autres entreprises du secteur...) et coûte en général moins cher que les fonds propres. Les détenteurs de dettes sont prioritaires par rapport aux détenteurs de fonds propres (actionnaires) de l'entreprise. En d'autres termes, si l'entreprise passe en liquidation les dettes seront d'abord remboursées et l'hypothétique reste des éléments de l'actif (en valeur) sera redistribué aux actionnaires. Cependant si l'entreprise fonctionne bien, les détenteurs de dettes n'obtiendront que les intérêts qui leurs sont dus et tout le reste des bénéfices reviendra aux actionnaires (sous forme de dividendes et/ou augmentation de la valeur de l'actif de l'entreprise)

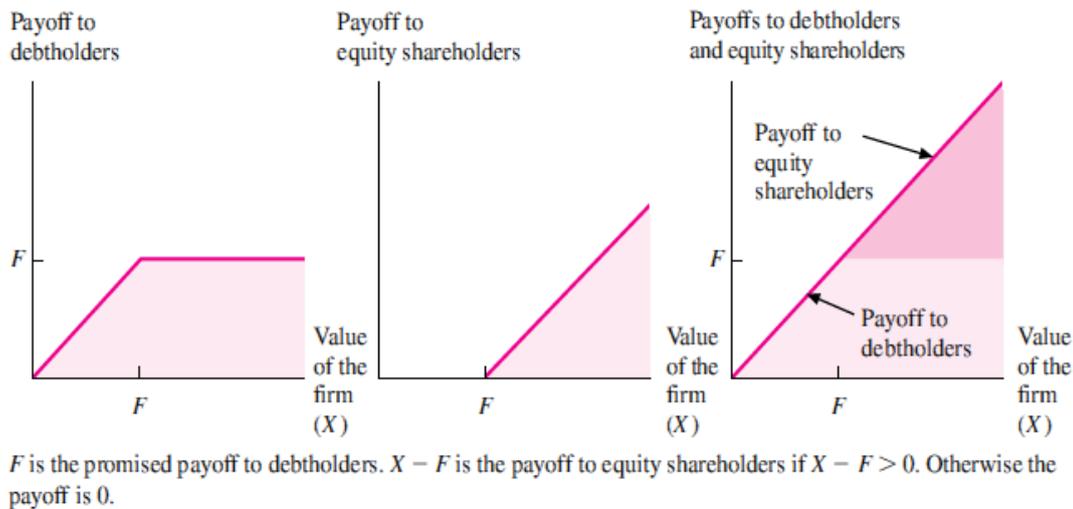


Figure 23 : Répartition entre détenteur de dette et détenteur de capital en fonction de la valeur de l'entreprise

Source : cours de finance d'entreprise, Essec

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique (et encore plus pour les entreprises de biotechnologies), le recours à la dette est limité car le ratio bénéfice/risque pour les porteurs de dette est très mauvais. En effet les projets sont risqués et s'étalent sur de longues périodes et les entreprises ne sont souvent pas en mesure de payer d'intérêts et/ou le risque de défaut de paiement est important. Ainsi les investisseurs préfèrent principalement financer l'industrie pharmaceutique (et les start-up presque uniquement) par une entrée au capital de l'entreprise qui permet en cas de réussite du projet de profiter de la valeur créée. Dans ce cas les risques et aléas de la recherche sont compensés par les potentiels gains, contrairement au cas de la dette où le prêteur supporte beaucoup de risques pour peu de gains potentiels.

Le tableau ci-dessous (figure 24) montre la répartition du capital entre dettes et fonds propres dans différentes branches dans la santé.

Industry Name	Number of Firms	Beta	Cost of Equity E/(D+E)	Cost of Debt	Tax Rate	After-tax Cost of Debt D/(D+E)	Cost of Capital
Biotechnology	349	1.12	8.62%	91.61%	7.04%	1.13%	8.48%
Pharma & Drugs	138	1.10	8.56%	87.82%	7.04%	4.30%	8.33%
Healthcare Equipment	193	0.85	7.31%	85.28%	7.04%	5.80%	7.21%
Healthcare Facilities	47	1.13	8.68%	45.27%	6.04%	13.49%	6.79%
Healthcare Products	58	1.00	8.06%	83.47%	7.04%	8.76%	7.79%
Healthcare Services	126	0.83	7.20%	78.17%	6.04%	13.77%	6.77%
Healthcare Information and Technology	125	0.99	8.00%	87.32%	7.04%	6.09%	7.83%

Figure 24 : Répartition Fonds Propres et Dettes dans les différents secteurs de la santé

Source : S&P Capital IQ, Bloomberg and the Fed (site internet d'Aswath Damodaran, données au 1er janvier 2014)

Ainsi, les entreprises classifiées en tant que biotechnologies ont en moyenne moins recours à la dette dans leur financement : 8.4% financé par de la dette contre 12.18% pour les laboratoires pharmaceutiques. Sans rentrer dans les détails, il existe également de la dette qui est convertible en fonds propres (ce qui permet de limiter les risques pour les détenteurs de dettes).

Il est aussi intéressant de noter que les entreprises de biotechnologies ont un Béta et un coût du capital supérieurs aux laboratoires. Dans la prochaine partie nous allons voir à quoi correspond ce Béta, et en quoi il influence le coût des capitaux propres ( $K_e$ ) et donc in fine le coût du capital.

### 3. Modèle d'évaluation des actifs financiers (MEDAF)

Sans rentrer dans les détails, ni dans les hypothèses sous-jacentes, le modèle d'évaluation des actifs financiers (MEDAF), équivalent de l'anglais *Capital Asset Pricing Model* (CAPM) fournit une estimation du taux de rentabilité attendu par le marché (=coût des fonds propres ou  $K_e$  si marché actions) pour un actif financier en fonction de son risque systématique.

En reprenant la définition mathématique donnée par Wikipédia nous avons :

$$E(R_{actif}) = R_F + \beta_{actif} \cdot [E(R_M) - R_F]$$

Avec :

- La rentabilité espérée sur le marché, notée  $E(R_M)$  ;
- Le taux d'intérêt sans risque (généralement des emprunts d'État), noté  $R_F$ .
- La mesure du risque systématique de l'actif, c'est-à-dire du risque non diversifiable (le risque intrinsèque à l'actif est diversifiable), noté  $\beta_{actif}$ . Mathématiquement, cela correspond au rapport entre la covariance de la rentabilité de l'actif et de la rentabilité du marché et la variance de la rentabilité du marché.

$$\beta_{actif} = \frac{cov(R_M, R_{actif})}{var(R_M)}$$

En d'autres termes, cela montre la sensibilité de l'actif par rapport aux variations du marché. Ainsi un actif sans risque systématique aura un bêta égal à 0.

Maintenant si nous reprenons les Bétas obtenus pour le secteur des biotechnologies et celui des laboratoires, respectivement 1.12 et 1.1, les premiers sont considérés comme plus exposés aux risques systématiques que les seconds et exigeront donc une compensation pour ce risque supplémentaire. Ainsi le coût des fonds propres est plus important pour l'industrie des biotechnologies que pour les laboratoires pharmaceutiques. Il est important de souligner qu'il s'agit de moyenne de secteur, et que les gros laboratoires (par exemple Sanofi) ont un Béta inférieur à 1, et sont ainsi considérés comme des valeurs défensives. (=moins impactés par un assombrissement de l'économie mondiale que le marché ne le serait globalement). De plus cela leur permet de se financer plus facilement (= à un coût moins important que les autres entreprises du secteur).

Ce modèle donne une bonne indication du rendement attendu pour les fonds propres, mais en fonction des hypothèses retenues, les écarts peuvent être de plusieurs pourcents. Ce qui, nous allons le voir, pour le cas de l'industrie pharmaceutique peut conduire à des variations importantes dans les estimations du coût de développement d'un médicament.

$[E(R_M) - R_F]$  représente la prime de risque du marché, c'est-à-dire le surplus de rentabilité exigé par les investisseurs lorsque ces derniers placent leur argent sur le marché, plutôt que dans un actif sans risque. En fonction de la période considérée et du type de moyenne utilisé (arithmétique ou géométrique) les valeurs oscillent généralement entre 5 et 7%. Il en va de même pour le  $R_f$ , généralement sont utilisés les taux des emprunts d'état à 10 ans mais ceux sont variés de façon importante.

Voici ci-dessous un tableau récapitulatif des différents coûts du capital utilisés dans les publications visant à calculer le coût du développement d'un médicament.

Publication	Real Annual Cost of Capital	Notes
Hansen, 1979	8%	For R&D expenditures in the 1960s and 1970s
Wiggins, 1987	8%	Used Hansen (1979) figure
DiMasi et al, 1991	9%	Based on a CAPM analysis by Grabowski and Vernon (1990) "for a representative sample of pharmaceutical firms for each of the years from the mid-1970s to the mid-1980s"
OTA, 1993	10% and 14% down to 10% "staircase"	10% = OTA's observed cost of capital for the pharmaceutical industry in "the early 1980s" (based on CAPM analysis) 14% to 10% "staircase" to test the effect of the risk-return staircase approach
DiMasi et al, 2003	11%	Based on CAPM analyses for "a representative group of pharmaceutical firms" at various points over the period 1985–2000
Adams and Brantner, 2006	11%	Used DiMasi et al (2003) figure
DiMasi and Grabowski, 2007b	11.5%	For biopharmaceutical firms specifically (i.e. not major pharmaceutical firms). Average real cost of capital estimated by the authors using a CAPM approach for years 1994, 2000 and 2004.
Vernon, Golec and DiMasi, 2009	14.36%	Fama-French based estimate. CAPM estimate for comparison was 11.02%.
Paul et al, 2010	11%	Used DiMasi et al (2003) figure

Figure 25 : coûts du capital utilisés dans la littérature

Source: Office of Health Economics, *the R&D cost of a new medicine*, 2012

Il est intéressant de remarquer que les taux estimés de 8.33 (pour l'industrie pharmaceutique) et 8.48 (pour les biotechnologies) calculés avec les données de marché au 1<sup>er</sup> janvier 2014 sont beaucoup plus bas que les 11% généralement utilisés ces dernières années dans la littérature. Cela s'explique en grande partie par les taux exceptionnellement bas sur les bons du trésor américain (qui constituent la référence pour le *Risk Free*).

#### 4. Impact du coût du capital

D'après ces données le coût du capital pour la recherche pharmaceutique semble progresser avec le temps. En reprenant la notion de coût du temps et pour exemple fixons le coût du capital à 8% puis à 11% et regardons l'impact de l'actualisation.

		Années écoulées (début à année 0)						
		1	2	5	10	15	20	25
Actualisation à	8%	1,08	1,17	1,47	2,16	3,17	4,66	6,85
	11%	1,11	1,23	1,69	2,84	4,78	8,06	13,59

Nombre d'unités monétaires correspondant à une unité monétaire de l'année 0

Figure 26 : Impact du coût du capital sur la valeur d'une unité monétaire

Ainsi à cause du coût du capital, une unité monétaire dépensée à T0 sera dans 10 ans équivalente à 2.16 unités monétaires. Ou dans l'autre sens, si l'année de base considérée est T10, il faut multiplier par 2.16 chaque unité monétaire dépensée à T0.

Le graphique suivant (figure 27) montre de façon plus visuelle l'influence du coût du capital en exprimant le coût du développement d'un nouveau médicament (\$ de 2011) en fonction de ce dernier.

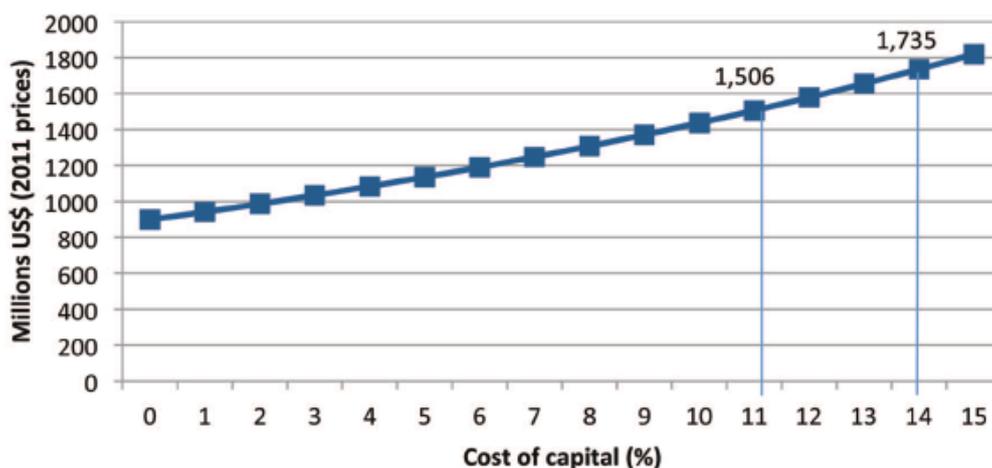


Figure 27 : Evolution du coût de développement d'un médicament en fonction du coût du capital

Source : Office of Health Economics, the R&D cost of a new medicine, 2012

Avec un coût du capital égal à 0, nous avons le montant moyen effectivement dépensé sans prendre en compte le coût du temps et du capital associé. Graphiquement nous pouvons facilement voir l'impact du coût du capital sur le coût total de développement. En considérant 11% comme coût moyen du capital, le coût total de développement passe d'environ 850 millions de dollars à 1.5 milliards.

## e. Estimation du Taux de Rendement Interne (TRI) de la recherche pharmaceutique

Une dernière alternative pour mesurer la rentabilité et le rendement de la recherche pharmaceutique est d'utiliser le taux de rentabilité interne (TRI ou IRR en anglais). Deloitte et Thomson Reuters suivent depuis 2010 une cohorte de 12 laboratoires pharmaceutiques (à savoir Pfizer, Roche, Novartis, Sanofi, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, AstraZeneca, Merck & Co, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Takeda et Amgen) et publient un rapport détaillé sur les évolutions et sur les facteurs influençant ces dernières. Avant de présenter la dernière version du rapport, nous allons rapidement introduire le concept de taux de rentabilité interne (TRI).

### 1. Concept de Taux de Rendement Interne (TRI)

En reprenant la définition donnée par Wikipédia, il s'agit du taux d'actualisation qui annule la valeur actuelle nette d'une série de flux financiers (en général relatifs à un projet avec un investissement initial suivi de flux de trésorerie positifs).

En raisonnant au niveau d'un projet, le TRI permet d'évaluer l'intérêt d'un projet pour l'entreprise en le comparant à son coût du capital. Si le TRI est supérieur à ce dernier, le projet va créer de la valeur pour l'entreprise, si le TRI est égal au coût du capital, le projet ni ne crée ni ne détruit de valeur, et enfin si le TRI est inférieur au coût du capital le projet va détruire de la valeur pour l'entreprise.

Mathématiquement il s'agit de trouver le taux (ici  $t$ ) pour que la Valeur Actuelle Nette soit égale à 0. Ainsi dans l'expression suivante pour trouver le TRI, on cherche  $t$  pour que  $VAN=0$ .

$$V_{ActuelleNette} = \sum_{p=1}^{p=N} CF_{flux\ de\ tresorerie} \cdot (1 + t)^{-p}$$

Avec

- $CF_{flux\ de\ tresorerie}$ , les flux de trésoreries entrant (ventes,...) et sortant (investissements, taxes...)
- $t$  le taux d'actualisation
- $p$  le numéro de l'annuité
- $N$  le nombre total d'annuités,

Prenons l'exemple de ce qui pourrait être le calcul simplifié du TRI d'un médicament. Les chiffres fictifs sont exprimés en millions.

Exemple de calcul de TRI pour des flux de trésorerie semblables à un médicament (chiffres non réels)

Années	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Flux de trésorerie	-5	-15	-15	-25	-30	-30	-50	-60	-50	-10	-10	20	50	90
Flux actualisé au coût du capital	-5	-13,5	-12,2	-18,3	-19,8	-17,8	-26,7	-28,9	-21,7	-3,9	-3,5	6,3	14,3	23,2
Flux actualisé au TRI	-5	-13,0	-11,3	-16,3	-16,9	-14,6	-21,1	-22,0	-15,9	-2,8	-2,4	4,1	8,9	13,9

Taux d'actualisation	11%
Valeur Actuelle Nette	97,651463
TRI	15,4%

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
150,0	170,0	160,0	150,0	150,0	140,0	130,0	120,0	110,0	100,0	90,0
34,8	35,5	30,1	25,4	22,9	19,3	16,1	13,4	11,1	9,1	7,4
20,1	19,8	16,1	13,1	11,3	9,2	7,4	5,9	4,7	3,7	2,9

Figure 28 : Exemple de calcul de TRI pour des flux de trésorerie semblables à un médicament (chiffres non réels)

En considérant un coût du capital moyen de 11% dans l'industrie pharmaceutique, la Valeur Actuelle Nette de tous ces flux de trésorerie sur 25ans (négatifs jusqu'à la 11ème année puis positifs) est de 97.6 millions et le TRI de ces flux serait de 15,4%. Ici le TRI est supérieur au coût du capital moyen de 11%, d'où la valeur Actuelle Nette positive pour ces flux.

## 2. Rapport sur le TRI de l'industrie pharmaceutique

Deloitte et Thomson Reuters ont donc suivi ce TRI depuis 2010 pour les 12 plus gros laboratoires pharmaceutiques (faisant de la R&D). Ils ont quantifié le retour sur investissement (via le TRI) que ces 12 entreprises pouvaient espérer réaliser avec leurs produits en phase 3, soumis, ou en cours de soumission, ce qui correspond ainsi aux produits qui seront normalement lancés dans les 3 à 4 années suivantes. Il est également intéressant de souligner que dans leur méthodologie les auteurs ont pris en compte les partenariats et acquisitions de molécules dans le calcul du TRI et que par conséquent les frais de recherche et le rendement estimé incorporent également la recherche externe. Sur la période de 4 ans couverte pour cette analyse annuelle, les 12 laboratoires ont en tout lancé 105 produits (extension de gamme et nouvelles formulations également incluses) et transférés une valeur estimée de 770milliards de dollars dans leurs portefeuille produit et grâce à leur R&D ont apporté 167 nouveaux produits dans les dernières phases (phase 3 et au-delà) avec une valeur totale ajustée de 819 milliards de dollars (actualisée et ajustée en fonction des taux d'attrition estimés).

Malgré ces indicateurs positifs, les estimations de retours sur investissements en R&D de la cohorte pour les produits de fin de pipeline (phase 3 et au-delà) ont décliné sur les 4 années d'existence de l'étude en passant de 10.5% en 2010 pour finir à 4.8% en 2013. Cependant les résultats varient en fonction des entreprises et l'échantillon est de taille très modeste. Voici ci-dessous (figure 29) les TRI calculés pour chacun des 12 laboratoires de la cohorte.

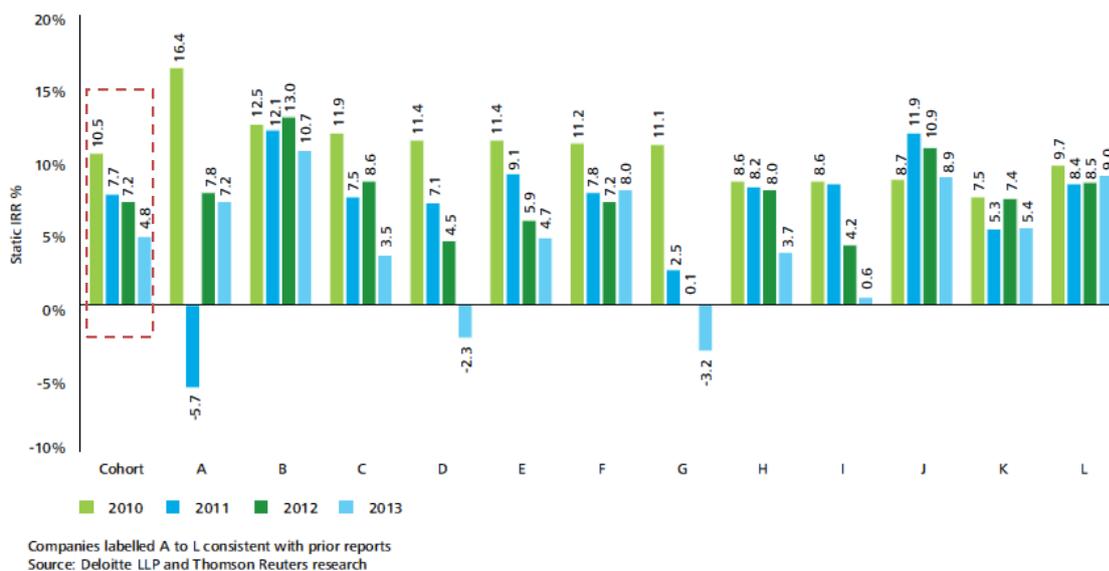


Figure 29 : Evolution du TRI pour les 12 laboratoires de la cohorte sur la période 2010 à 2013

En 2013 seulement 5 laboratoires sur les 12 de l'échantillon ont obtenu un TRI supérieur à 7%, qui est la valeur moyenne calculée par les auteurs pour le coût du capital de ces laboratoires. Celle-ci est moindre que celle calculée précédemment (8.33%) ou que celle couramment utilisée dans les publications (11%) car comme nous l'avons mentionné plus haut, les gros laboratoires ont un Bêta plus faible et car sont perçus comme moins risqués. Pour rappel un TRI inférieur au coût du capital signifie une destruction de valeur pour l'entreprise.

## f. Estimations des coûts par phase

Nous avons au début de cette partie vu qu'il y avait 4 éléments principaux qui composaient le coût de développement d'un médicament : ce qui a été réellement dépensé (= *out of pocket costs*), les taux de succès ou d'attrition, le temps de développement et le coût du capital. Nous avons déjà traité du coût du capital et de sa corrélation avec le temps de développement ainsi que des taux d'attrition qui permettent de prendre en compte le coût des échecs. Ces trois éléments sont directement reliés à la partie que nous allons aborder maintenant, à savoir les frais vraiment dépensés. Ainsi pour obtenir une estimation du coût total de développement d'un médicament il faut connaître les montants moyens dépensés réellement à chaque étape, puis les diviser par le taux de succès (pour prendre en compte les échecs) puis il faut actualiser tous ces flux obtenus au coût du capital sur les périodes souhaitées. Ce sont ces différentes étapes que montre le schéma ci-dessous (figure 30), provenant de la publication de Paul et alii en 2010.

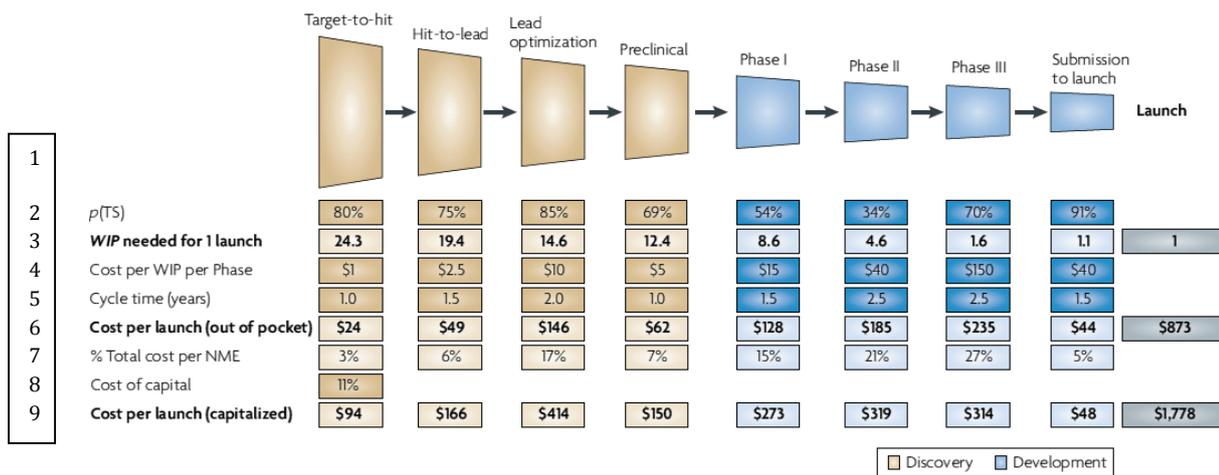


Figure 30 : Hypothèses et étapes pour obtenir le prix d'un médicament

Source : Paul et al. (2010)

1. Représente les différentes étapes considérées
2. Les probabilités de succès calculées
3. Le nombre de composés qu'il faudrait théoriquement pour obtenir 1 lancement. ( $1/0.91$ ) pour l'avant dernière étape, puis divisé par 0.7 pour l'avant avant dernière étape et ainsi de suite. Cela permet de prendre en compte les coûts des échecs.
4. Correspond à ce qui a été réellement dépensé pour obtenir un seul composé (partie qui nous intéresse pour ce sous chapitre) et données qui seront reprises dans le tableau suivant (figure 31)
5. Temps de développement par phase en année

6. Correspond aux sommes réelles qui seraient théoriquement dépensées pour obtenir un nouveau composé. (ligne 3 \* ligne 4)
7. Part de l'étape en % dans le coût total non actualisé
8. Coût du capital considéré ici à 11%
9. La dernière ligne correspond à l'actualisation de la ligne 6 à 11%

Le tableau suivant (figure 31), reprend les frais réels estimés pour les différentes phases. Les données sont exprimées en dollars de 2011, ce qui explique la légère différence avec les données du schéma de la figure précédente pour la colonne Paul et alii.

Phase	DiMasi et al (2003)	Paul et al (2010)	CMRI
Phase I	20	16	23
Phase II	30	42	54
Phase III	111	158	129
Total Phases I–III	161	215	206

Figure 31 : Frais réels par phase clinique (dollars de 2011)

Source : Office of Health Economics, *the R&D cost of a new medicine*, 2012

Si nous considérons ces chiffres, qui représentent la moyenne de ce qui est effectivement dépensé lors des phases cliniques, ceux-ci sont très loin des coûts totaux avancés par les différents auteurs (figures 16 et 17). Comme nous l'avons vu, ces écarts proviennent du coût des échecs et du coût du capital qu'il faut prendre en compte.

### g. Et pour les médicaments biologiques ?

Il y a très peu de publications disponibles sur les coûts de développement des médicaments biologiques et sur les éventuelles différences avec les médicaments classiques dits « chimiques ». DiMasi et Grobowski ont en 2007 publié la première analyse sur ce sujet dont les principaux résultats sont présentés ci-dessous. Ils ont repris l'échantillon utilisé par DiMasi et al. en 2003 et l'ont enrichi avec une seconde source, mais malgré l'augmentation de la taille celui-ci reste petit. Des biais peuvent également provenir des aires thérapeutiques où les médicaments biologiques ont été développés, ainsi que du fait que ceux-ci étaient les premiers développés, donc que les coûts de développement aient été supérieurs à ce qu'ils sont actuellement.

Les auteurs ont estimé un taux de succès clinique pour les produits issus des biotechnologies de 30.2% contre 21.5% pour les médicaments traditionnels. De plus le temps moyen estimé (clinique plus réglementaire) est 8% plus important pour les biologiques que pour les « classiques », la plupart de la différence provenant de la phase 1. Pour actualiser les flux et prendre en compte le coût du capital, les auteurs ont utilisé un taux de 11.5%, traduisant le risque supplémentaire lié aux financements des biotechnologies.

Phase	Biologics	Pharma (non-biologics)
Preclinical	226	155
Clinical	412	360
<b>Total</b>	<b>637</b>	<b>515</b>

Note: Figures reported in DiMasi and Grabowski (2007b) are in 2005 prices. We have converted all figures to 2011 prices.  
Source: DiMasi and Grabowski (2007b)

Figure 32 : Frais de R&D dépensés théoriques par nouveau médicament (non actualisés)

Ainsi les frais réels par nouveau médicament (sans actualisation pour la prise en compte du coût du capital mais considérant les taux de succès) pour les produits d'origine biologique sont plus importants que pour les produits classiques, et ce malgré un taux de succès plus important (30.2% contre 21.5% pour l'ensemble des phases cliniques).

En rajoutant l'actualisation pour prendre en compte le coût du capital, les écarts sont agrandis et le tableau suivant est obtenu (figure 33). Un taux de 11% est utilisé pour les médicaments classiques et de 11.5% pour les biologiques par les auteurs.

Phase	Biologics	Pharma (non-biologics)
Preclinical	701	429
Clinical	714	596
<b>Total</b>	<b>1,415</b>	<b>1,025</b>

Source: DiMasi and Grabowski (2007b)

Figure 33 : Frais de R&D dépensés théoriques par nouveau médicament (actualisés)

Enfin le tableau suivant (figure 34), présente les coûts estimés moyens par phase qui ont servi à calculer les résultats globaux pour les médicaments biologiques qui ont été montrés dans les 2 tableaux précédents.

Phase	Expected out-of-pocket cost (\$)	Phase length (months)	Start of phase to approval (months)	End of phase to approval	Expected capitalised cost
Preclinical	68.3	52	149.7	97.7	211.6
Phase I	36.8	19.5	97.7	78.2	81.8
Phase II	36.0	29.3	78.2	48.9	64.2
Phase III	51.6	32.9	48.9	16	69.5
<b>Total</b>					<b>427.2</b>

Note: Figures reported in DiMasi and Grabowski (2007b) are in 2005 prices. We have converted all figures to 2011 prices.  
Source: DiMasi and Grabowski (2007b)

Figure 34 : Coûts de développement par phase d'un médicament biologique (dollars de 2011)

## V. Tendances impactant les différents facteurs du rendement de la recherche pharmaceutique

De nombreuses évidences empiriques concernant les retours sur l'investissement en innovation dans une grande variété de secteurs différents montrent sur le long terme un déclin de la productivité de la R&D. (Griliches, 1994 ; Kortum, 1993 et 1997 ; Lanjouw et Schankerman, 2004 ; Jones, 2009)

De manière générale au plus la science progresse, et au plus les incitations pour entreprendre des activités de R&D dans ce domaine augmentent, mais cela entraîne une baisse de la productivité car plus d'acteurs sont en compétition pour essayer d'exploiter les opportunités disponibles. Certains auteurs ont essayé d'apporter une autre explication en théorisant que les cibles et opportunités les plus faciles avaient été atteintes par les efforts de recherche précédant et que par conséquent la barre serait plus difficile à atteindre pour la recherche future (qui correspond en fait à l' « effet better than the Beatles » décrit par les auteurs du concept de la loi d'Eroom). De plus si de nouvelles opportunités d'innovation sont poursuivies grâce à des avancées dans la science fondamentale cela contribue également à augmenter la complexité de la R&D et donc d'en diminuer le rendement. (Jones, 2009 ; Everson, 1993 ; Segerstrom, 1998 ; Cockburn, 2007 ; Orsenigo, Pammolli et Riccaboni, 2001)

En plus de ces effets, qui sont liés en quelque sorte aux avancées de la science, l'industrie pharmaceutique est soumise à une pression croissante provenant de plusieurs sources. Peuvent notamment être cités une complexification des essais cliniques accompagnée d'une augmentation de leurs coûts, des autorités de régulations de plus en plus exigeantes, l'émergence de nouvelles technologies, les expirations de brevets et le climat économique contraignant le remboursement et la prise en charge des dépenses de santé. Ces éléments et les facteurs les composant, agissent sur le nombre de nouveaux composés obtenant des Autorisations de Mise sur le Marché par an et/ou sur la rentabilité financière de l'innovation pharmaceutique. Nous allons entre-autres voir que ces facteurs et tendances influent sur les 4 grands paramètres servant de façon courante à définir le coût de développement d'un médicament (pour rappel, ce qui a été réellement dépensé (=out of pocket costs), les taux de succès ou d'attrition, le temps de développement et le coût du capital).

## A. Les essais cliniques

Les essais cliniques jouent un rôle primordial sur le nombre de composés autorisés par an, ces derniers fournissant les éléments justifiant les autorisations, mais également sur le coût de développement d'un médicament et in fine sur la rentabilité de la R&D. En effet en reprenant les chiffres publiés par Paul et al. en 2010 (figure 30, prix ajusté au dollar de 2011), les frais réellement dépensés dans les phases cliniques représentent 78% de ce qui a été dépensé pour mettre un nouveau composé sur le marché sans ajuster pour les taux d'attritions  $((15+40+150)/(1+2.5+10+5+15+40+150+40))$  et 63% du total si les chiffres sont ajustés pour prendre en compte les taux d'attritions  $((128+185+235)/(24+49+146+62+128+185+235+44))$ .

Le tableau suivant (figure 35) illustre certaines évolutions qui ont eu lieu entre 1999 et 2005 dans les essais cliniques. Tous ces changements semblent aller dans une direction de complexification, le nombre de procédure semble augmenter par protocole (procédures uniques et fréquence), le personnel impliqué également ainsi que la durée moyenne. Les auteurs ont également souligné un triplement du nombre de pages de formulaire remplies sur la période. Toute cette complexification se traduit par une hausse des coûts des essais cliniques. Cette dernière, est également appuyée par une diminution du taux de rétention moyen des patients dans les essais et par des critères d'inclusion plus stringents ce qui a d'ailleurs également contribué à augmenter la durée moyenne des essais cliniques.

Function	1999	2005	Percent Change
Median procedures per trial protocol (e.g., blood work, routine exams, x-rays, etc.)	96	158	65%
Average clinical trial staff work burden, work-effort units	21	35	67%
Average length of clinical trial, days	460	780	70%
Clinical trial participant enrollment rate (% of volunteers meeting trial criteria)	75%	59%	-21%
Clinical trial participant retention rate (% of participants completing trial)	69%	48%	-30%

Source: Tufts Center for the Study of Drug Development, Impact Report 10, No. 1 (2008)

Figure 35 : Evolutions dans les essais cliniques : ressources, durée, participation 1999 / 2005

Une publication du CEI en 2006 a montré qu'en moyenne le coût par patient d'un essai clinique de phase 3 pour un nouveau composé dépassait les 28.700\$. En revanche les essais de phases 2 étaient relativement moins chers avec un coût moyen par patient légèrement supérieur à

21.300\$. Enfin les essais de phase 1 étaient en moyenne les moins chers avec un coût moyen par patient d'environ 17.300\$.

De plus le nombre moyen de patients inclus dans les essais cliniques pour des médicaments approuvés par la FDA aurait doublé ces dernières années (CSDD, 2008).

Scannell et al. en 2012 ont également montré une augmentation du nombre moyen de patients par essai clinique. Ces 2 éléments concernant le nombre de patients enrôlés vont dans le même sens que la figure 35 qui montre un taux de rétention plus faible, donc un besoin plus important de patients à enrôler pour pouvoir finir l'étude.

Cette augmentation du nombre moyen de patients enrôlés peut être reliée en partie aux autorités de régulations qui demandent de plus en plus de données car ces dernières sont devenues davantage averse au risque. Ces changements au sein des autorités de régulations contribuent également à l'augmentation de la complexité des essais, mais un second acteur pousse également dans cette direction : le marché. Par cette dernière expression il faut comprendre les différents acteurs à la fois publics et privés qui financent les systèmes de santé. Ceux-ci demandent de plus en plus de données pharmaco-économiques pour pouvoir mieux mesurer et appréhender le rapport coût/efficacité ainsi que l'impact des traitements et des différentes prises en charge, ce qui conduit à rajouter de nouvelles variables dans les essais cliniques et à les complexifier. Les études pharmaco-économiques ont d'ailleurs été introduites en France avec le dernier accord-cadre entre le CEPS (comité économique des produits de santé) et le LEEM (les entreprises du médicament) du 5 décembre 2012.

Le coût des essais cliniques a donc augmenté suite à une augmentation du coût moyen par patient enrôlé, du nombre de patients inclus dans les études et par une complexification des essais. Cependant 2 tendances majeures tendent à limiter une potentielle explosion des coûts, d'une part l'externalisation des essais cliniques vers des CROs (*Contract Research Organization*) et d'autre part la délocalisation vers les pays émergents d'une partie de ces essais. Enfin de nombreux auteurs soulignent l'arrivée potentielle d'une révolution dans les essais cliniques : les essais itératifs.

#### **a. Externalisation des essais cliniques :**

Pour limiter la hausse du coût des essais cliniques et réduire le temps nécessaire pour réaliser les essais et analyser les données, les laboratoires ont de plus en plus recours à l'externalisation de ces derniers. Hu et al. dans leur publication de 2007 montrent que les frais de développement externalisés sont passés de 10% en 1997 à 41% en 2007 et une autre étude publiée par Schuchman et al. en 2007 suggère que les CROs ont joué un rôle important dans 64% des essais cliniques (phases 1 à 3) en 2003 contre 28% en 1993.

## b. Délocalisation des essais cliniques :

Cockburn et al. dans leur publication de 2010 basée sur les informations de ClinicalTrials.gov ont montré que les sites des essais sponsorisés par l'industrie pour les essais de phase 1 et 2 se trouvaient principalement en Amérique du nord et en Europe de l'ouest. Pour les essais cliniques de phase 2 et 3 sponsorisés par l'industrie, les auteurs trouvent un déclin régulier de la part de l'Amérique du nord passant de 61% des essais en 2003 à 51% en 2008 et une augmentation de la part total des économies émergentes passant de 13% à 22% sur la même période. La conclusion des auteurs est qu'il semblerait y avoir une spécialisation régionale en fonction des étapes de développement mais que d'autres facteurs comme le coût des essais, la protection de la propriété intellectuelle ainsi que les infrastructures médicales entreraient également en jeu. Plusieurs publications ont visé à expliquer de façon plus approfondie ces différents changements et isoler les différents éléments conduisant à la décision d'implantation des essais cliniques.

La raison principale de cette apparente mondialisation des essais cliniques semble être que les sites émergents offrent des réductions de coûts très importantes. En effet Wilsdon, Attridge et Chambers dans leur publication de 2008 évaluent ces réductions pour l'Inde et la Chine entre 67-90% et 50-60% respectivement comparé aux coûts des Etats Unis. De plus ces localisations offrent aussi un accès à de nombreux patients, ce qui permet des enrôlements plus rapide, l'accès à certains type de sous population et de trouver des patients naïfs de tout traitement. A l'instar des résultats publiés par Cockburn et alii en 2010, les auteurs montrent également que la part des pays émergents semble être plus importante pour les phases 3 que pour les 2 précédentes.

Enfin Bailey, Cruickshak et Sharma dans leur publication 2009, apportent un dernier argument pour l'attractivité des pays émergents : la vitesse de réalisation des études pour les phases 3. Cela permet d'atteindre le marché plus tôt et de diminuer les coûts. Pour les auteurs la Chine, l'Inde et la Russie sont intéressants car offre déjà les structures et le personnel scientifique nécessaire au bon déroulement des études, et de plus ces pays sont en train de s'améliorer et de gagner une véritable expertise dans ce domaine.

Malgré ces réductions potentielles de coûts, de nombreux essais sont encore réalisés en dehors des pays émergents. Ainsi de nombreux facteurs influencent les choix d'implantation des essais cliniques, comme la localisation des futures partenaires, les infrastructures disponibles, l'expertise locale du personnel et les futurs lancements de produits. Bailey, Cruickshak et Sharma dans leur publication de 2009 ont montré que les Etats Unis, l'Angleterre et l'Allemagne était toujours plus attractifs que les pays émergents en terme d'environnement réglementaire, d'infrastructure et d'expertise ; le principaux points négatifs pour mettre en œuvre des essais cliniques dans des pays comme la Russie, l'Inde ou la Chine étant la faiblesse de la protection intellectuelle et les différentes formes d'interventions du gouvernement.

### c. Evolution vers des essais cliniques itératifs ?

Un changement radical dans la façon dont les essais cliniques sont menés est prôné par de nombreux auteurs (notamment par Barker, dont le nouveau modèle proposé pour l'industrie pharmaceutique est introduit plus loin). La durée globale des essais cliniques serait beaucoup plus courte et le nombre de patients nécessaires moins important sans toutefois altérer la valeur statistique des résultats. L'amélioration de la médecine personnalisée et de la connaissance des génotypes permettrait d'ici 2020 d'après un rapport de Pwc grâce à une meilleure stratification des patients et à l'utilisation d'essais cliniques itératifs de réaliser les essais avec un nombre de patients compris entre 20 et 100. Le schéma de la figure 36 reprend le système actuel et le 37 illustre cette possible alternative qui représenterait une vraie révolution pour le développement des médicaments.

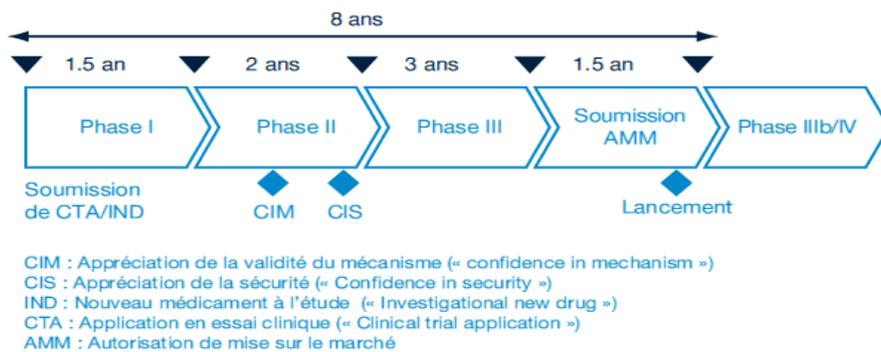


Figure 36 : Système actuel des essais cliniques

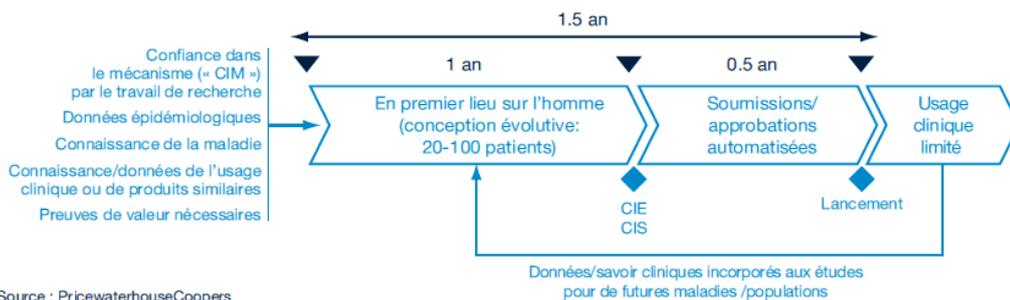


Figure 37 : Evolution possible des essais cliniques d'ici 2020

## B. Les taux d'attrition

Comme mentionné dans la partie présentant les taux d'attritions, ceux-ci semblent augmenter au cours du temps. Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer cette tendance. D'abord l'argument des autorités de régulation devenant plus risque-averses peut être avancé, de plus Scannell et al. dans leur publication de 2012 souligne que le fait que des médicaments existent déjà pour traiter une pathologie augmenterait les attentes des autorités de régulation pour approuver un autre composé dans la même indication. De nombreux laboratoires ont décidé d'abandonner la recherche dans certains domaines thérapeutiques (notamment cardiovasculaire et SNC) car les coûts de développement sont très importants et les durées rallongées car de nombreux patients sont nécessaires dans les essais cliniques pour montrer une différence significative statistiquement, et les bénéfices par rapport aux risques financiers encourus semblent limités.

Ensuite la recherche pharmaceutique se dirige vers des pathologies et mécanismes plus compliqués ce qui par conséquent renforce la difficulté d'obtenir des composés efficaces et sûres. Pammolli, Magazzini et Riccaboni dans leur publication de 2011 ont également montré que les efforts de R&D tendaient à se déplacer vers les domaines où les risques d'échecs étaient les plus importants. Certains auteurs avancent également l'argument que les traitements visant les cibles « faciles » ont déjà été développés et qu'il ne reste plus que des opportunités plus difficiles à saisir, à savoir les pathologies et mécanismes plus complexes.

Il est également intéressant de souligner l'effet que les politiques de santé peuvent avoir sur la recherche pharmaceutique. Ainsi en n'offrant que des prix similaires ou plus bas que les médicaments existant pour les produits apportant des innovations incrémentales, et des premiums importants pour les thérapies innovantes et dont souvent il n'y a pas encore de traitement disponibles, les autorités tendent à réorienter la recherche vers les besoins non satisfaits et décourager les innovations incrémentales. Or les taux d'échecs sont généralement plus importants dans ces domaines où les besoins sont non satisfaits.

Le graphique suivant met en regard le nombre de morts lié à une pathologie et le nombre de molécules en développement contre cette même pathologie. Il semble y avoir un déséquilibre assez important entre la direction prise par la recherche et les principales pathologies mortelles.

Disease Area	Drugs in Development	U.S. Deaths, 2009	Drugs in Development per 10,000 Deaths
Cardiovascular disorders	237	779,367	3.0
Lung cancer	120	158,105	7.6
Parkinson's disease	25	20,552	12.2
Alzheimer's and other dementias	98	78,889	12.4
<b>Cancer (all subtypes)</b>	<b>878</b>	<b>568,668</b>	<b>15.4</b>
Colorectal cancer	82	52,462	15.6
Respiratory disorders	334	137,345	24.3
Diabetes mellitus	193	68,504	28.2
<b>Breast cancer</b>	<b>125</b>	<b>41,115</b>	<b>30.4</b>
<b>Leukemia</b>	<b>119</b>	<b>22,697</b>	<b>52.4</b>
<b>HIV/AIDS</b>	<b>81</b>	<b>9,424</b>	<b>86.0</b>
<b>Skin cancer</b>	<b>86</b>	<b>9,254</b>	<b>92.9</b>

Source: PhRMA, Centers for Disease Control

Figure 38 : Médicaments en développement par aire thérapeutique (2010) Contre le nombre de morts annuel aux US (2009)

L'avènement de la pharmaco-génomique (et des outils d'analyse informatique) et de la médecine personnalisée pourrait avoir un impact sur les taux d'attrition. Une approche personnalisée permettrait une stratification des patients et faciliterait le succès des essais cliniques mis en œuvre. Walker et Newell et leur publication de 2009 sur les essais en oncologie peuvent être ici cités. La figure 37 ci-dessous représente le pourcentage d'essais cliniques utilisant la médecine personnalisée ; celui-ci montre une augmentation régulière pour atteindre en 2008, presque 25% des essais cliniques.

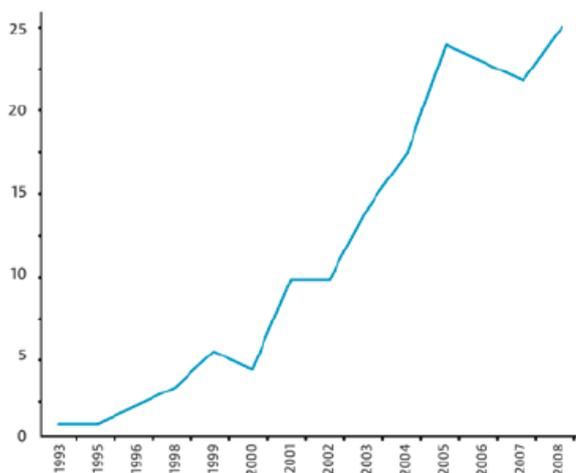


Figure 39 : Evolution du recours à la médecine personnalisée lors des essais cliniques

Source : Tufts Center for the Study of Drug Development

Enfin le développement des approches plus collaboratives devrait également sur le moyen long terme permettre entre autres une diminution des taux d'attrition. Nous allons nous intéresser à cette tendance et à ses diverses conséquences dans la prochaine partie.

### C. Une approche plus collaborative

Une autre tendance importante qui devrait avoir un effet positif important sur l'ensemble de la recherche pharmaceutique est la mise en place d'alliances, de partenariats et de collaborations.

D'après Mestre-Ferrandiz et Sussex (2009) la recherche pharmaceutique est de plus en plus synergistique et complémentaire. Les collaborations entre le public, le privé, l'industrie, les académiques, les autorités de régulations et les payeurs (gouvernements ou assureurs) deviennent ainsi de plus en plus fréquente et importante.

Non seulement cela permet l'accès à des communautés d'experts sur des domaines pointus et de partager les dernières avancés mais surtout cela permet d'apporter de la flexibilité dans la recherche et de mieux contrôler les risques liés à un projet de développement (les partager). Pour les régulateurs et les payeurs cela permet de calibrer de façon optimale les essais cliniques pour pouvoir non seulement montrer l'efficacité et la sécurité mais également le bien-fondé économique d'un nouveau traitement par rapport à une alternative et in fine obtenir les bons indicateurs à la fin des études cliniques pour pouvoir prendre leurs décisions avec le moins de délais possible et toutes les informations nécessaires.

Nous verrons plus loin que la mise en place de partenariats entre les différents acteurs et les laboratoires est une piste de plus en plus mise en œuvre par les laboratoires pour améliorer la recherche pharmaceutique.

## D. Temps

Plusieurs facteurs influent sur le temps de développement. D'abord les autorités de régulations semblent plus averses au risque et augmentent ainsi le temps de revue et la quantité de données nécessaires.

Conscientes que le temps de développement et les essais cliniques impactent fortement le coût de développement et in fine l'accès à des produits potentiellement innovants, les autorités de régulations essaient de limiter ce frein grâce à diverses mesures. Elles fournissent notamment des indications sur les tests qui se développent afin de prédire l'efficacité et la sécurité des nouveaux composés. Cela permet en quelque sorte aux laboratoires d'être à jour sur les différentes techniques et tests qui seront attendus par les autorités dans les dossiers d'AMM (pour le développement ou la fabrication) et cela permet par la suite de gagner du temps. Critical Path Initiative (CPI) et Critical Path Opportunities (CPO) pour la FDA, et l'EMA reconnaît également ce problème dans son plan de 2011 Road Map to 2015.

Il est également intéressant de souligner que la FDA a développé certains programmes pour que les médicaments puissent être évalués plus rapidement par les autorités de régulations et éventuellement plus rapidement disponibles pour les patients (*Fast Track*, *Breakthrough Therapy*, *Accelerated Approval* and *Priority Review*).

De plus il existe aussi un programme aux Etats Unis, *Orphan Drug Act* (ODA) lancé 1983 et son équivalent européen lancé en 2000 visant à stimuler la recherche médicale dans les maladies rares avec des besoins thérapeutiques insatisfaits. Dans de nombreux cas les ventes ne seraient pas capables de couvrir les coûts de la R&D, donc les laboratoires n'investiraient pas dans la recherche à perte d'où ces plans dont voici quelques mesures emblématiques : exclusivité de la molécule garantie (7ans US / 10 ans Europe), assistance dans les protocoles, réductions des frais d'enregistrement, crédits d'impôts et dotations spéciales (US). Cependant il est intéressant de noter que la définition de médicament orphelin est différente de chaque côté de l'atlantique. Ainsi aux Etats Unis il s'agit d'une pathologie qui affecte moins de 200 000 personnes par an ou qui peut également affecter plus de 200 000 personnes par an mais dont les coûts de développement et de marketing estimés ne pourront être couverts par les ventes. Tandis qu'en Europe l'EMA considère le seuil de prévalence d'une personne sur 2000.

Ensuite en dehors des aspects réglementaires, le changement de cible pour le développement de médicaments affecte également le temps de développement. Dans leur publication de 2011 Kaitin et DiMasi ont montré que les entreprises pharmaceutiques ont tendance à diriger

leurs efforts vers des aires thérapeutiques où la durée des phases cliniques est plus longues comme par exemples les médicaments du Système Nerveux Central et les antinéoplasiques.

De plus comme nous venons de le voir dans la partie précédente, la durée des essais cliniques en moyenne s'allonge à cause d'une complexification des protocoles et d'une augmentation du nombre de patients nécessaires et ce malgré une externalisation et une délocalisation des essais visant à réduire la durée (et le coût).

Cependant comme mentionnée plus tôt également, l'émergence de la pharmaco-génomique et notamment de l'usage et la connaissance des différents biomarqueurs pourrait permettre de faire diminuer la durée des essais cliniques. En effet cela permet de sélectionner les patients qui répondraient le mieux au potentiel composé en cours de développement et ainsi de pouvoir réduire la taille des essais cliniques nécessaires. Nous avons vu également que la médecine personnalisée et la pharmaco-génomique auraient probablement un effet positif sur les taux d'attrition et sur les coûts de développement. Cependant cela pose aussi la question du développement et de la validation du test compagnon si le biomarqueur suivi n'en possède pas encore, puis in fine de la question du partage de la marge entre le médicament et le test et le remboursement associé.

Enfin un changement potentiel de paradigme dans les essais cliniques avec la mise en place d'essais itératifs comme prônés par de nombreux auteurs permettrait de gagner plusieurs années de développement.

## E. Augmentation de la part des médicaments biologiques dans le total des médicaments développés

En reprenant sur les 20 dernières années le nombre de nouveaux médicaments approuvés par la FDA en fonction de leur origine (chimique ou biologique) le graphique suivant peut être obtenu (figure 40) :

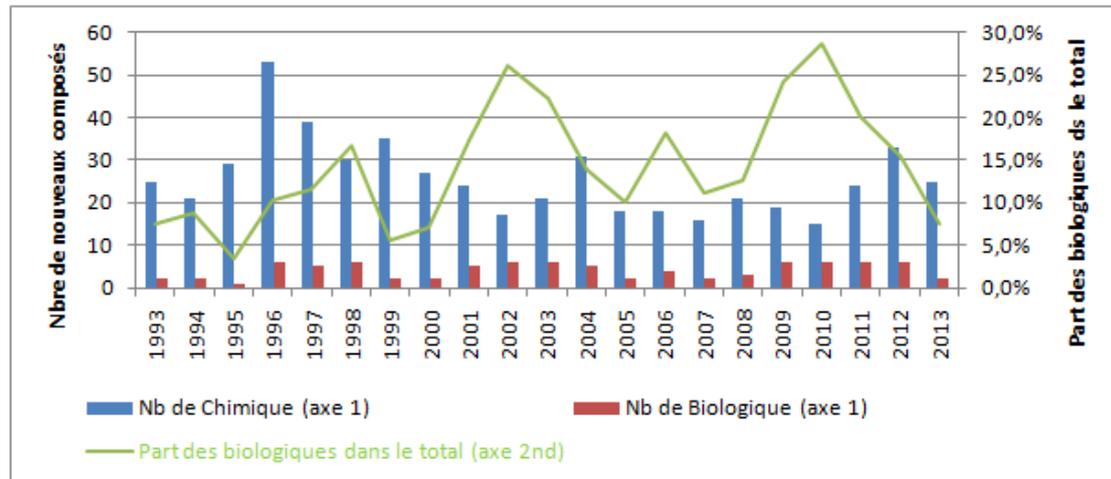


Figure 40 : Nombre et origine des nouveaux médicaments approuvés par la FDA par année

Source : FDA

Le graphique semble montrer une augmentation progressive de la part des médicaments biologiques dans le total des médicaments approuvés. Cette tendance semble également faire sens du point de vue de la recherche, car ces médicaments biologiques explorent de nouvelles pistes thérapeutiques et de plus en plus de composés sont en cours de développement. La figure ci-dessous (figure 41) reprend les principales aires thérapeutiques et le nombre de médicaments biologiques en cours de développement à la fin de l'année 2013. Ainsi d'après PhRMA, plus de 900 composés d'origine biologique seraient en développement.

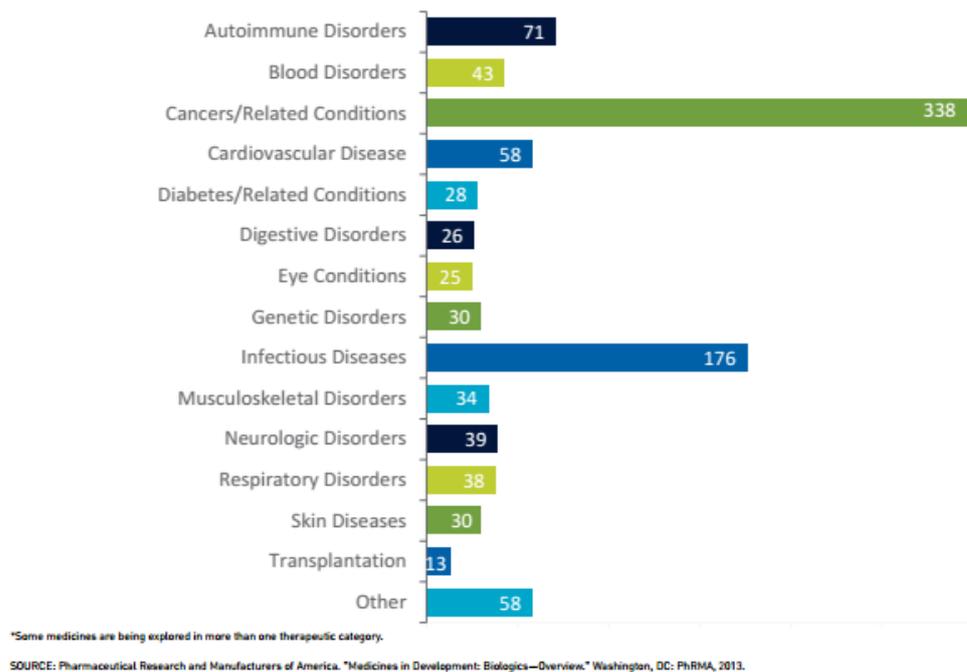


Figure 41 : Nombre et répartition par aire thérapeutique des médicaments biologiques en cours de développement (2013)

Comme nous l’avons vu précédemment, DiMasi et Grobowski, dans leur publication de 2007 se penchant sur les premiers médicaments biologiques, ont montré pour les médicaments d’origine biologique un taux d’attrition plus faible sur l’ensemble des phases cliniques que les médicaments classiques (30.2% contre 21.5%), une phase 1 qui semblait durer légèrement plus longtemps et des frais réels plus importants.

Cependant se baser sur cette unique étude pour extrapoler des tendances peut être hasardeux, rappelons que celle-ci a été faite sur un échantillon de taille relativement faible et prenait en compte les premiers médicaments biologiques qui ont été développés pouvant ainsi conduire à de nombreux biais. D’autres études sont nécessaires pour voir un éventuel impact de l’augmentation de la part des médicaments biologiques dans le total des médicaments approuvés.

## F. Facteurs influençant la rentabilité de la recherche

### a. Durée de vie du produit

Un des éléments fondamentaux de la recherche pharmaceutique est la durée de vie du produit. Celle-ci doit permettre durant la phase de ventes le retour sur investissement de la recherche et ainsi couvrir au minimum les frais de recherche, le coût du capital actualisé sur le temps de développement et les échecs subis. La figure suivante (figure 40) provenant d'un rapport du LEEM illustre les changements et tendances qui ont opérés et qui pour certaines sont toujours en cours.

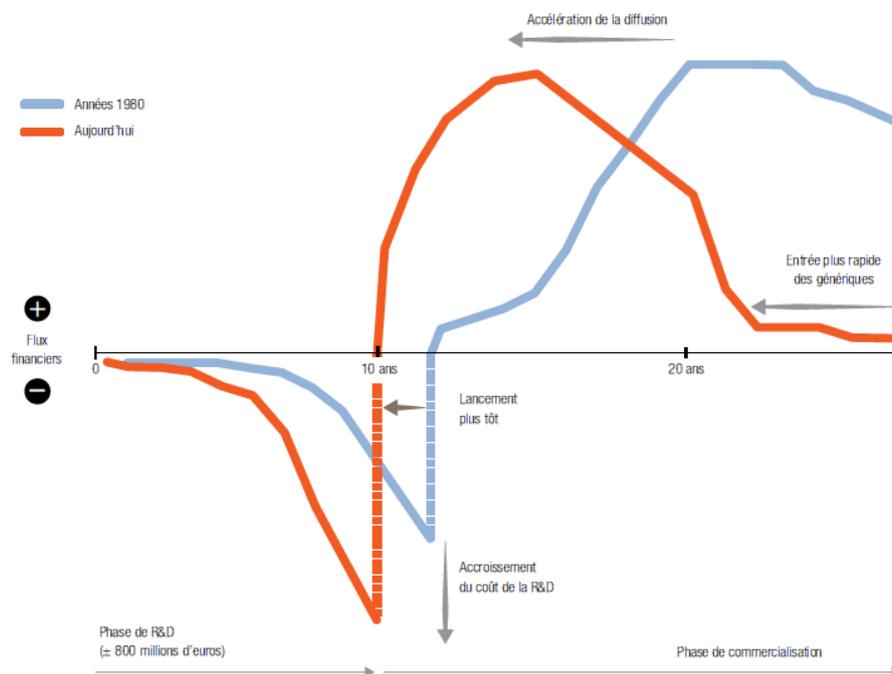


Figure 42 : Evolution du cycle de vie du médicament

Source : LEEM

Comme nous l'avons vu les coûts de développement ont augmenté depuis les années 1980. Ici, bien sur les 800 millions d'euros donnés prennent en compte le coût des échecs et le coût du capital. Les médicaments tendent à être mis sur le marché plus rapidement qu'il y a 30 ans, mais la période de ventes diminue du fait des génériques. Ainsi la période sur laquelle les ventes doivent couvrir le coût de développement se trouve réduite. Maintenant une fois qu'un médicament perd son brevet et peut être génériqué, au bout de 6 mois le princeps perd généralement environ 80 à 90% de ses volumes (en France) puis les ventes se stabilisent à ce niveau. Le graphique suivant (figure 41) reprend 2 exemples de taux de pénétration de génériques (en officine) de produits ayant perdus leurs brevets ces dernières années (le Montelukast et l'Atorvastatine).

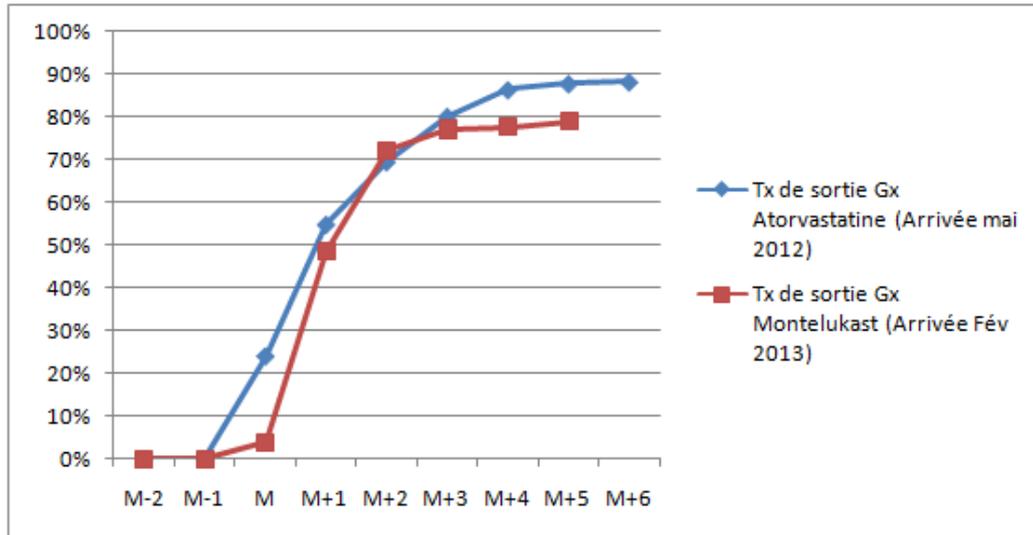


Figure 43 : Taux de pénétration des génériques à M mois après leur arrivée (pour DCI Montelukast et Atorvastatine)

Source : Sell Out Gers

En remarque sur le graphique, le premier mois de « générification » pour le Montelukast est relativement faible car le brevet a été perdu en fin de moi (fin février 2013), ce qui crée un effet de décalage avec le mois suivant.

Les biosimilaires sont en quelque sorte ce que les génériques sont aux princeps d'origine chimique mais cette fois pour les princeps d'origine biologique. Cependant la baisse de prix offerte par rapport aux médicaments princeps est moins importante et surtout les pharmaciens ne sont pas autorisés à substituer un médicament d'origine biologique avec un biosimilaire (principalement à cause des risques d'immunogénicité). Ces 2 différences majeures ont des conséquences très importantes sur les taux de pénétration, ceux-ci sont relativement bas et mettent beaucoup plus de temps à augmenter. Ainsi cela permet aux médicaments biologiques de pouvoir profiter d'une « vie » plus longue pour obtenir le retour sur investissement.

Les génériques et biosimilaires sont un moyen pour les payeurs de réduire leurs dépenses. Nous allons voir dans la prochaine partie que les prix des médicaments tendent à diminuer dans leur ensemble, et que les contraintes budgétaires impacteraient peut-être également le prix de certains nouveaux médicaments. Mais paradoxalement le prix de certains nouveaux médicaments au contraire n'ont jamais été aussi élevés et cela soulève de nombreuses questions auprès des différents acteurs, notamment sur l'éthique et la pérennité du système actuel.

## b. Prix des médicaments et marges

Le tableau suivant (figure 44) compare les évolutions (base 100 en 1990) du coût de la vie en France et de celui des prix publics des médicaments. Sur la période 1990 à 2011 le coût de la vie en France a augmenté de presque 45% tandis que le prix des médicaments a lui diminué de 15% sur la période.

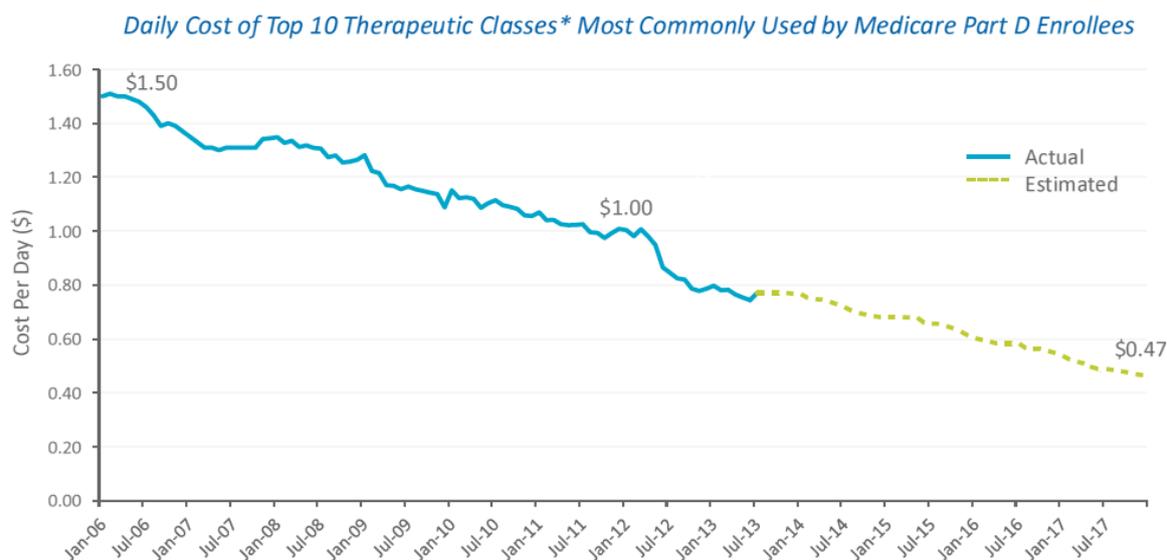
Année	Indice du coût de la vie	Indice des prix publics des services de santé	Indice des prix publics des médicaments
1980	54,4	64,4	77,6
1985	86,0	91,1	99,4
1990	100,0	100,0	100,0
1995	111,6	107,0	103,2
2000	118,5	109,7	104,1
2005	130,4	113,1	97,8
2006	132,5	113,0	93,7
2007	134,5	113,4	92,6
2008	138,3	113,4	90,5
2009	138,4	112,8	88,2
2010	140,5	112,3	86,3
2011	143,5	112,2	84,6

(1) Moyenne annuelle des indices mensuels.

Figure 44 : Evolution comparée des indices des prix à la consommation et des médicaments (base 100 en 1990)

Source : Insee et Leem

Encore plus marquant, le schéma suivant (figure 45) reprend l'évolution du prix journalier des 10 classes thérapeutiques les plus utilisés dans Medicare (D) à savoir: Régulateurs de lipides, IEC, bloqueurs des canaux calciques, bêtabloquants, IPP, hormones thyroïdiennes, ARA 2, codéines et médicaments associés, antidépresseurs et antiépileptiques. La baisse est largement plus prononcée que pour l'indice du prix des médicaments calculé en France car les 10 classes utilisées sont soumises à une forte entrée des génériques et à très peu de nouveaux médicaments mis sur le marché. Ainsi sur une période de 10 ans le prix journalier pour ces 10 classes thérapeutiques devrait être divisé par 3.



\*Ten therapeutic classes most commonly used by Part D enrollees in 2006 were: lipid regulators, ACE inhibitors, calcium channel blockers, beta blockers, proton pump inhibitors, thyroid hormone, angiotensin II, codeine and combination products, antidepressants, and seizure disorder medications.

SOURCE: M. Kleinrock. Daily Cost of Medicare Part D December 2013 Update. December 2013. IMS Institute for Healthcare Informatics.

**Figure 45 : Evolution du coût journalier de traitement des 10 classes thérapeutiques les plus utilisés dans Medicare (D)**

Mais ces baisses de prix ne concernent pas uniquement les médicaments déjà commercialisés et semblent également impacter les médicaments en cours de développement. L'étude de Thomson Reuters avec Deloitte et son échantillon de 12 laboratoires montre une diminution sur la période 2010 à 2013 des projections des « *peak sales*» (point haut des ventes du produit, généralement obtenu 5 ans après le lancement) par médicament de 43% pour passer de \$816 millions à \$466 millions que les auteurs attribuent de façon probable à l'impact des mesures d'austérité sur les systèmes de santé.

En France l'évolution du jugement des autorités de santé vis-à-vis de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) des nouveaux médicaments, devenant plus sévère peut également aller dans un sens de baisse des prix obtenus. En effet d'après le LEEM, la moyenne d'ASMR IV a doublé sur la période 2008-2011 par rapport à la période 2001-2007. Or le CEPS se base en partie sur le niveau de l'ASMR pour fixer les prix. Peut également être cité le taux K de l'ONDAM qui s'est réduit ces dernières années ajoutant une pression supplémentaire sur les prix ainsi que les diverses baisses de prix imposées par le CEPS.

Cependant les médicaments innovants montrant un réel avantage sur les traitements existant peuvent toujours bénéficier de premium très important. Cette année le cas du Sovaldi® (produit de Gilead dont la dci est sofosbuvir contre le VHC) et de son prix de \$84 000 aux US pour la durée de traitement standard (56 000€ en France) a fait l'objet de nombreux articles de presse. La question de son prix qui peut sembler exorbitant par rapport à son coût de revient estimé à moins de 200 euros pour traiter un seul patient, ainsi que son impact sur les dépenses de santé (environ 230 000 personnes atteintes par le VHC en France) sont posées.

Le cas du Solvadi® est peut être un cas particulier du fait du nombre important de patients. Mais cependant le nombre de traitements avec des prix importants augmente car le nombre de médicaments orphelins (ou avec une population plus restreinte que les « blockbusters ») augmente. Le graphique suivant (figure 46) reprend le nombre de projets ayant le statut de médicament orphelin aux Etats Unis depuis la création de ce statut en 1983. Ainsi une nette progression peut être observée, et qui se traduit d'ailleurs par un nombre de plus en plus important d'AMM. Ainsi en 2012, sur les 43 nouveaux médicaments approuvés, 15 étaient des médicaments avec le statut d'orphelin soit environ 35%.

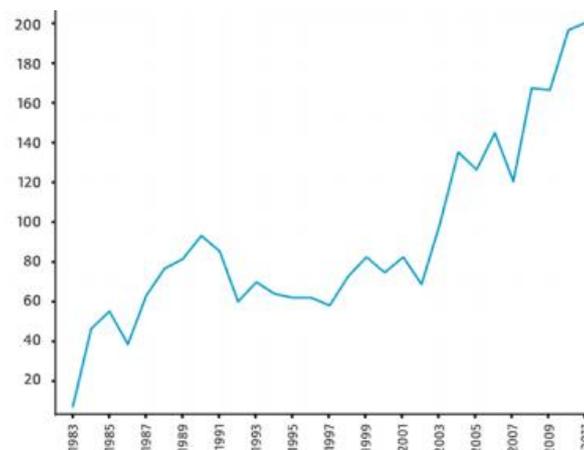


Figure 46 : Evolution du nombre de projets bénéficiant de statut de médicament orphelin

Source : PhRMA

Pour couvrir les coûts engendrés par la R&D, ceux-ci sont répartis en quelque sorte sur l'ensemble des patients, mais quand ce nombre de patients est réduit, couvrir les frais de R&D peut vite signifier des prix très importants. Et à la vue de l'augmentation des coûts de développement, l'équilibre financier de l'écosystème de la recherche peut sembler en péril pour les molécules qui n'ont pas de taille de population cible importante. Les médicaments avec le statut d'orphelin sont à part, car bénéficient de nombreux avantages qui permettent de diminuer leurs coûts de développement.

Se pose également la question des médicaments curatifs (cas du Solvadi®, mais concernant surtout les premières AMM de thérapies géniques arrivant sur le marché) dont la prise évite au patient (et aux différents payeurs) des médicaments durant toute leur vie mais dont la charge financière n'est théoriquement plus étalée au cours du temps. Comment et que doit on payer pour ces traitements afin de permettre la survie de l'écosystème de la recherche pharmaceutique ?

Il est intéressant de souligner que d'après le rapport « 2013 Orphan Drug Report » d'Evaluate Pharma, les médicaments orphelins grâce à notamment des coûts de phase 3 deux fois moindre offrent des retours sur investissement meilleurs que les non orphelins. Ainsi les

produits en cours de revue réglementaire ou en phase 3 offriraient des retours 1.7 fois supérieurs aux médicaments classiques.

# VI. Leviers d'actions des laboratoires

## A. Nouvelles approches pour améliorer la productivité de la recherche

Nous avons vu que sous le modèle actuel de développement des médicaments les coûts pour mettre un médicament sur le marché ont fortement augmenté. De nombreuses publications questionnent la viabilité d'un tel modèle sur le long terme et avancent certaines options qui pourraient changer le paradigme actuel de la recherche pharmaceutique. Dans les 2 prochaines parties nous allons présenter 2 options proposées visant à améliorer le rendement de la recherche pharmaceutique, l'une par Barker en 2010 et l'autre par Paul et al. en 2010.

### a. Option Barker

Pour Barker les 2 principaux problèmes de la recherche actuelle sont d'une part un manque de flexibilité dans les processus et les méthodes et d'autre part un non alignement des intérêts des différentes parties prenantes. Pour remédier à ces problèmes l'auteur a proposé dans sa publication dans le Lancet en janvier 2010 d'introduire le modèle suivant (figure 47) :

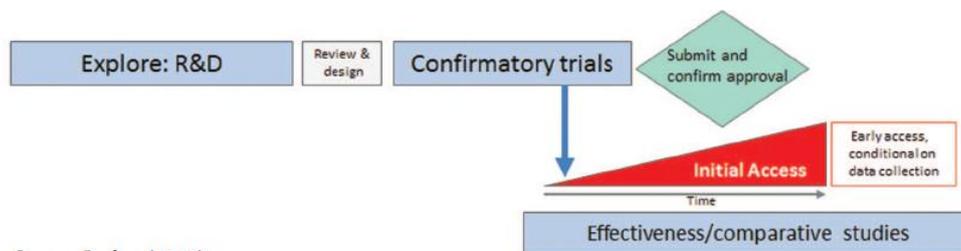


Figure 47 : alternative proposée par Barker

L'approche de Barker repose sur 5 éléments principaux :

- Une division des essais en 2 étapes, exploratoire puis de confirmation à la place des phases 1 à 4.
- Une collaboration dans le design des essais cliniques avant de commencer la phase de confirmation.
- Capacité à adapter le modèle en fonction des différents profils bénéfices-risques/incertitudes.
- Capacité à autoriser un accès contrôlé et précoce des patients aux médicaments si les résultats de l'étude exploratoire peuvent le justifier en attendant la fin de l'étude de confirmation.

-Soumettre le médicament aux exigences de pharmacovigilance et aux études de pharmaco-économie avant que le médicament n'ait pleinement accès au marché et qu'un remboursement sur le long terme soit accordé.

Pour l'auteur, avant d'entreprendre les essais de phase de confirmation, les différentes parties prenantes (laboratoires, autorités de régulation, groupes de patients, les payeurs et autres organismes intéressés par la pharmaco-économie) doivent collaborer afin d'obtenir en une seule fois les éléments permettant de juger d'une éventuelle approbation et de la valeur du traitement.

## b. Option Paul et al.

Paul et al. dans leur publication de 2010 dans *Nature Drug Discovery* se concentrent sur comment rendre la recherche pharmaceutique plus itérative, réduire la durée des processus et introduire des boucles de *FeedBack* entre les différentes étapes. La figure ci-dessous (figure 48) introduit le modèle que les auteurs ont nommé « *Quick win, fast fail* ».

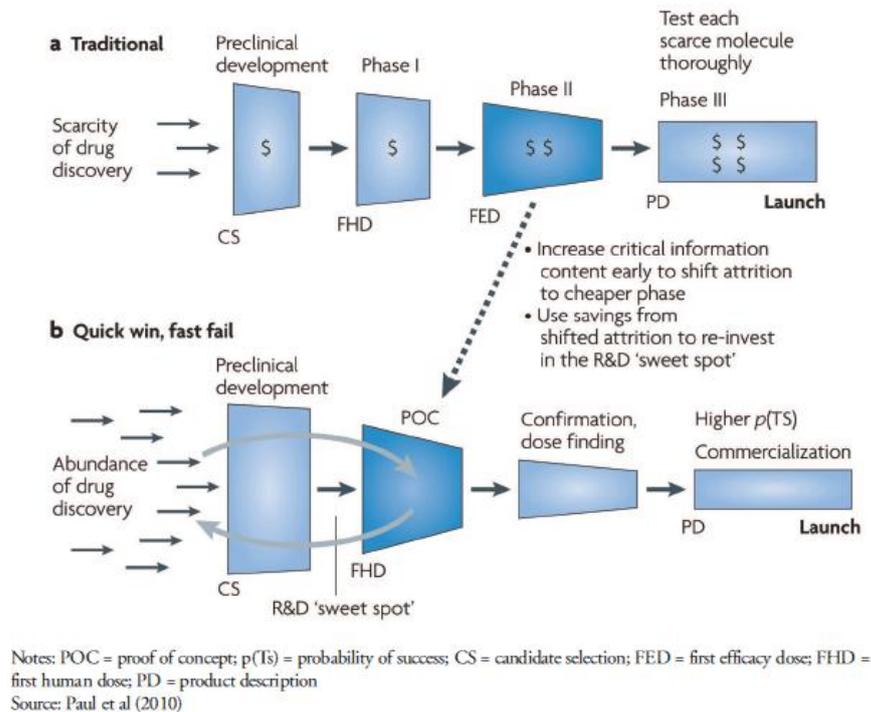


Figure 48 : Le modèle "Quick win, fast fail" proposé par Paul et al. en 2010

Le modèle encourage une redistribution des investissements en R&D des dernières phases vers ce que les auteurs nomment le « *R&D sweet spot* » qu'ils localisent avant les essais de phase 2. Ce point est très important et doit permettre d'assurer une sélection et une validation de cibles potentielles, ainsi à ce point là les incertitudes techniques des premières phases de développement doivent être levées. Il est intéressant de souligner ici une certaine similarité avec le modèle proposé par Barker, qui lui aussi prône une première phase pour réduire les incertitudes techniques avant de commencer les études plus chères que lui appelait « de confirmation ».

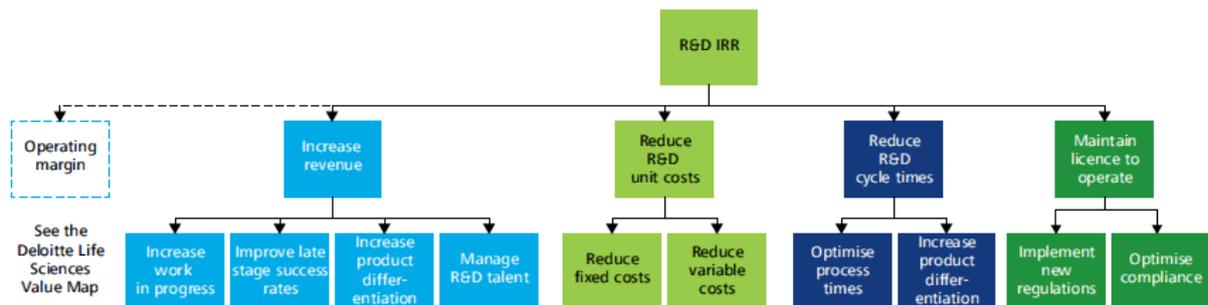
Ensuite une seconde similarité entre les 2 modèles proposés par ces auteurs est le besoin de flexibilité durant les différentes phases (notion de « *adaptive/flexible trial design* »). L'idée fondamentale est d'utiliser les données accumulées pour décider si l'étude doit être modifiée et si oui comment, en milieu d'essai clinique et ce sans en altérer la validité. Ainsi par exemples certains éléments clés comme la taille de la population, l'allocation des traitements,

la modification de bras de l'étude et certains critères d'inclusions ou d'exclusion pourraient être modifiés.

Bien entendu certaines mesures prônées par ces deux modèles ont déjà été mises en place par les laboratoires et autorités de régulation avant que ces papiers ne soient publiés et certaines tendances de fond vont dans la même direction. Dans la prochaine partie nous allons voir certaines réponses et réaction des laboratoires visant à diminuer les coûts de développement d'un nouveau médicament et à augmenter la rentabilité (donc le rendement financier) de la recherche pharmaceutique.

## B. Améliorer la rentabilité de la recherche

L'amélioration de la rentabilité de la recherche pour les laboratoires passe par les 2 leviers disponibles, à savoir une augmentation des revenus et une diminution des coûts. Le schéma suivant (figure 49) issu d'un rapport de Deloitte illustre les différentes pistes qui peuvent être utilisées. Il est d'ailleurs intéressant de souligner que la plupart des pistes qui sont avancées vont avoir un effet direct ou indirect sur le temps de développement, le taux d'échecs et sur ce qui est réellement dépensé, éléments qui nous l'avons vu précédemment constituent les piliers principaux du coût de développement d'un nouveau médicament (avec le coût du capital).



Source: Deloitte LLP research

Figure 49 : Leviers d'action pour améliorer la rentabilité de la recherche pharmaceutique

### a. Augmentation des revenus

Le rapport de Deloitte propose 4 « sous pistes » pour augmenter les revenus de la recherche, la première consiste à augmenter le nombre de molécules cibles potentielles du laboratoire, le deuxième à améliorer les taux de succès des dernières phases cliniques (ce qui aura d'ailleurs également un énorme impact en réduisant les coûts de développement liés aux échecs), la troisième piste à différencier les produits du laboratoire et la quatrième et dernière à gérer les talents au sein de la R&D. Plusieurs idées avancées vont bien sûr avoir une action sur plusieurs de ces « sous pistes ».

L'ensemble des mesures visant à améliorer les revenus suivent 4 grands axes (chaque axe recoupant généralement plusieurs sous pistes mentionnées).

**Créer un pôle d'expertise** : et se concentrer ainsi seulement sur les aires thérapeutiques où une position de leader est déjà créée ou peut être créée. Il faut également aligner la recherche fondamentale avec les produits en développement dans les phases plus avancées pour renforcer les synergies sur l'ensemble du processus de recherche.

**Créer un environnement propice à l'innovation** : l'atout le plus important pour la recherche d'un laboratoire est la capacité de ses équipes à innover et l'environnement associé qui permet de stimuler la créativité et la productivité. Les chercheurs doivent être encouragés à « prendre des risques », c'est-à-dire se lancer dans des activités qui n'ont pas de valeur directe pour l'entreprise mais qui peuvent stimuler l'innovation et maintenir un niveau de crédibilité et d'expertise important au niveau de la communauté scientifique internationale. La poursuite de projets « out of the box », et un système ouvert d'innovation avec des équipes de taille réduite pour limiter les freins hiérarchiques est primordiale. Ainsi de nombreux laboratoires mettent en place des « centres d'excellence » qui sont spécialisés dans un domaine particulier et dont la gestion se rapproche fortement d'une start-up avec un esprit entrepreneur et relativement indépendant. Cet aspect va de pair avec la mise en place de collaborations avec des centres de recherche académiques, et autres programmes ou groupes de recherche innovants afin de pouvoir profiter d'éventuelles nouvelles pistes de recherche.

Ensuite une politique RH de « *talent management* » doit être mise en place afin de développer et d'aligner au mieux l'expertise des chercheurs et les besoins de l'entreprise. Par exemple introduire des rotations sur des postes marketing et affaires réglementaires pour certains postes R&D pour sensibiliser les chercheurs aux contraintes appliquées aux laboratoires.

Enfin, il est également très important de mettre en place les structures au sein du laboratoire permettant une planification long terme pour évaluer de façon continue comment exploiter les opportunités émergentes (technologies, connaissances, pathologies...) ainsi que les outils permettant de synthétiser et d'analyser l'ensemble des données recueillies (scientifiques, cliniques, données vie réelle). Les données générées, une fois consolidées et analysées peuvent permettre de réduire le temps de R&D, d'aider à la génération d'hypothèses et d'optimiser la valeur de la recherche en repositionnant certains composés.

**Mieux planifier et aligner la R&D avec les intérêts économiques** : et ainsi abandonner les projets (en cours de développement) qui ne seraient pas ou plus rentables. (Pression des prix et taille de la population cible faible/risques liées au remboursement ou autres produits potentiellement supérieurs en développement). Ce phénomène a été très visible ces dernières années et de nombreux laboratoires s'y sont adonnés. De plus l'impact de ce type de « mesure de nettoyage » de pipeline est très important sur la rentabilité car il réduit également de façon importante les dépenses liées à des essais cliniques de phases avancées.

La R&D se fait ainsi avec une approche davantage basée sur la valeur potentiellement apportée par un produit. Les collaborations mises en place plus tôt avec les payeurs et autorités de régulations pour évaluer la valeur d'un projet et ce qui sera nécessaire pour le développer jusqu'au bout doivent permettre d'améliorer l'évaluation et la sélection des produits qui seront amenés en phase de développement.

**Couverture du risque et préservation du pipeline de produits en développement** : la mise en place de partenariats et de différents types d'accord permet aux laboratoires de se protéger partiellement et de ne pas supporter entièrement les risques d'échecs lors des développements cliniques. De plus cela permet de modifier certains aspects du pipeline pour un laboratoire en compensant notamment le manque de produits dans certaines phases, ou des capacités financières limitées.

Nous allons voir les différents partenariats de façon plus approfondie dans une prochaine partie, mais à titre d'exemple nous pouvons citer ici les entreprises de biotechnologies ne pouvant supporter les coûts des essais cliniques de phase avancées et qui, pour s'assurer du développement de leur produit, entrent dans des partenariats avec des laboratoires qui à l'inverse n'ont pas assez de produits dans les premières phases cliniques pour assurer un maintien du chiffre d'affaires (soumis en partie à l'érosion causée par les génériques).

## b. Réduction des dépenses

Les dépenses sont constituées des coûts fixes et des coûts variables. Les fixes peuvent être réduits par des modifications de la structure organisationnelle pour essayer de la rendre plus horizontale. De plus cela permettrait en n'ayant plus que des équipes de taille réduite d'améliorer la flexibilité et d'instaurer un système de budget par équipe ainsi qu'un système d'incitations et de récompenses (ce qui permettrait également d'accroître la productivité). Ensuite un système de comptabilité analytique et de pilotage des coûts peut être mis en place afin de contrôler les différents postes de dépenses.

Cependant le plus gros levier de réduction des coûts de R&D dans l'industrie pharmaceutique provient de l'externalisation des activités. En effet, avoir recours à de prestataires qui sont experts dans leur domaine permet de diminuer les coûts (effet encore plus important quand l'externalisation est accompagnée d'une délocalisation), de créer des synergies et de diminuer le temps de développement nécessaire. Nous avons vu dans la partie sur les tendances impactant le rendement de la recherche pharmaceutique que ce phénomène se développait de façon très importante.

Ces dernières années de nombreux centres de recherche ont d'ailleurs fait les frais des politiques de réorganisation visant à abandonner les aires thérapeutiques considérées comme non essentielles et à optimiser la rentabilité de la R&D en coupant dans les dépenses (externalisation + réorganisation).

Dans l'échantillon de 12 laboratoires suivis par le rapport annuel de Deloitte et Reuters sur le rendement de la recherche pharmaceutique, plus de 60 % de la valeur des produits en phase 3, en cours d'enregistrement ou en cours de revue provenait de composés qui n'avaient pas été générés en interne, c'est-à-dire qui provenait d'acquisitions ou d'accords de co-développement ou de licences d'exploitation. De plus nous avons également vu précédemment que ces molécules provenant de la « recherche externe » avaient des taux de succès plus importants pour les essais de phase 1 et 2, respectivement 82% contre 65% et 56% contre 40% (chiffres de DiMasi 2010 cités précédemment). Ces 2 éléments, part des produits développés en externe et taux d'attrition ont poussé certains analystes et journalistes spécialisés à questionner plus ou moins ironiquement les investissements fait par les grands laboratoires dans les phases précliniques et si ils n'avaient pas tout simplement intérêt à arrêter le préclinique et devenir plutôt des entreprises R&D pharmaceutiques « R-less » (R&D sans le R) (articles dans Forbes notamment). Réduire les investissements R&D au profit des partenariats et acquisitions fait sens si l'on considère ces investissements en R&D inefficients ou pour couvrir les différents risques et d'ailleurs de nombreuses entreprises s'y adonnent déjà, en témoigne le chiffre de plus de 60% cité précédemment du rapport de Deloitte et Reuters. Mais aller jusqu'à abandonner complètement la partie découverte signifierait que la R&D interne est particulièrement inefficace (ce qui semble tout de même ne pas être le cas) et cela comporterait également des coûts importants liés à la perte d'expertise en interne.

### c. Diminution du temps de développement

La diminution du temps de développement passe par 3 leviers que nous avons d'ailleurs partiellement mentionné précédemment, à savoir davantage de collaboration avec les payeurs et autorités de régulation en amont des essais cliniques, un changement dans les processus de recherche avec davantage de coopération, et enfin une amélioration de la vitesse de réalisation des essais cliniques.

Comme mentionné dans la partie sur les tendances, les échanges précoces entre les laboratoires, les autorités de régulations ainsi que les payeurs permettent de gagner du temps en calibrant les futurs essais cliniques pour répondre parfaitement aux attentes. Les critères les plus pertinents aux yeux de ces derniers sont ainsi adressés directement et cela évite de perdre du temps et de l'argent dans des essais mal calibrés. De plus les autorités des régulations ont mis en place diverses mesures pour accélérer la mise sur le marché avec des différents systèmes de rebus prioritaires. Il est également intéressant de souligner qu'en France le dernier accord cadre du 5 décembre 2012 entre les industries du médicament et le CEPS introduit un système de prix optionnels. Ces prix seront liés aux preuves d'efficacité apportées en usage réel du médicament, ces derniers pouvant être orientés à la hausse ou à la baisse en fonction des résultats. Ce mécanisme permet au laboratoire d'obtenir des prix potentiellement plus favorables à ceux qui seraient obtenus au regard des études cliniques apportées lors de la demande d'AMM dans le processus standard. Le laboratoire n'a plus intérêt dans ce cas-là à repousser la mise sur le marché de son produit pour essayer de mener ou d'attendre les résultats d'une étude qui serait plus favorable et offrirait un prix de vente plus important, que le prix préalablement obtenu.

Ensuite la durée totale de développement dépend fortement de celle des essais cliniques et le recrutement de patients reste une cause importante de délais dans ces derniers. La pharmaco-génomique et la sélection des sous-types de population devraient permettre de réduire la taille de la population nécessaire pour obtenir des résultats statistiquement significatifs et ainsi diminuer les délais de recrutement. Nous avons également vu que l'externalisation des essais cliniques permet de réduire le temps d'analyse de données et dans certains cas la délocalisation également, notamment pour atteindre des sous-types de population particuliers ou pour recruter des patients naïfs de tout traitement. Enfin la mise en place d'essais cliniques itératifs pourrait profondément changer la façon dans la recherche clinique est actuellement menée et faire gagner un temps considérable (et réduire également fortement les coûts de développement).

L'approche plus collaborative de la recherche et la part importante de molécules sous partenariat conduit les laboratoires à modifier leurs processus de développement afin de limiter les frictions et perte de temps entre les différents acteurs. Ainsi les équipes de recherche deviennent plus flexibles et doivent être capables de gérer la coordination des différents acteurs impliqués afin de minimiser le temps de développement. Pour les produits issus de la recherche externe, avant une éventuelle acquisition ou un partenariat, les équipes R&D doivent également être en mesure d'évaluer la valeur d'un produit, son état d'avancement et son degré de compatibilité avec les aires de recherche du laboratoire. Cela nécessite une structure organisationnelle plus horizontale et des relations plus étroites et flexibles entre la Recherche et le « *Business Development*».

## C. Les Partenariats

Dans cette dernière partie nous allons introduire les principales raisons conduisant à des partenariats ainsi que présenter les principaux types de partenariat en fonction du profil des entreprises. Rappelons d'abord que les molécules issues de la recherche externe, donc des partenariats ou acquisitions, profitent d'un taux d'attrition plus faible que celles provenant de la recherche interne réalisée par les laboratoires. Ce phénomène proviendrait principalement de la capacité des laboratoires à évaluer la qualité des produits et de ne rentrer sur des partenariats que sur les projets les plus prometteurs, donc les plus aptes à arriver jusqu'au marché.

### a. Pourquoi créer des partenariats ?

Cependant un taux d'attrition potentiellement plus faible ne constitue pas vraiment une raison pour créer un partenariat, une telle décision provient généralement d'un besoin de compléter ou d'adapter le pipeline de produits, d'un besoin de couverture du risque, ou d'un décalage entre les capacités (financières, marketing, logistiques ou de production) et les besoins. Enfin il est intéressant de souligner que certains partenariats et initiatives mis en œuvre en recherche fondamentale se situent plutôt dans une autre catégorie visant à améliorer les connaissances fondamentales et in fine les rendements de la R&D pharmaceutique.

La figure suivante (figure 50) issue d'une publication du cabinet McKinsey présente de façon simplifiée les différentes possibilités disponibles en fonction de l'état du pipeline, soit pour accéder à davantage de projets externes sans pour autant augmenter dans les mêmes proportions les contraintes financières et autres contraintes (production, marketing, développement etc.) ou au contraire réduire les coûts de développement et les risques pour les laboratoires possédant de nombreux projets aux stades précoces ou dont les capacités financières (ou de développement) sont réduites.

## A broad approach

Pursuing broader investment approaches expands pipeline opportunities.

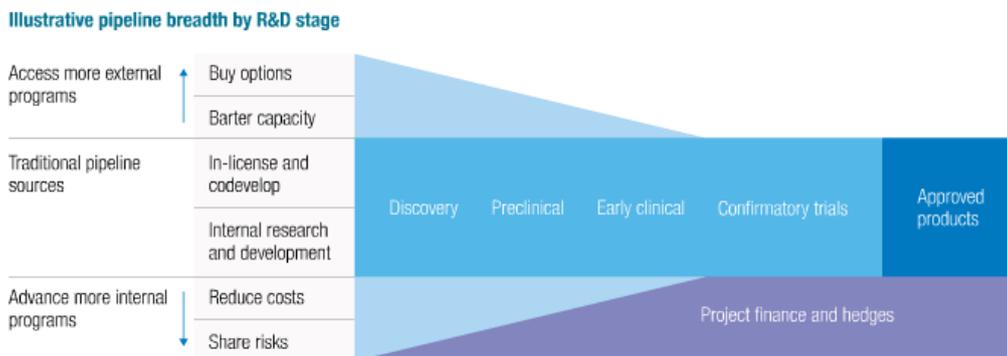


Figure 50 : Options disponibles en fonction de l'état du pipeline

Source : McKinsey

L'état du pipeline (nombre et répartition des projets par phase) est intimement corrélé avec le problème de l'adéquation des ressources disponibles et des risques supportés par l'entreprise. En effet si celui-ci est plutôt « trop plein » au regard des capacités capitalistiques et des autres ressources disponibles (capacité R&D et équipes de recherche principalement) l'entreprise essaiera de diminuer le coût de développement et le risque de chaque projet en s'engageant dans des partenariats et éventuellement en déléguant ou cédant la poursuite du développement à d'autres acteurs. Et au contraire si le pipeline de l'entreprise semble peu rempli au regard des capacités et besoins (pour assurer un maintien du CA et des sites de productions), l'entreprise essaiera de prendre des options et/ou de licencier (ou d'acquérir l'entreprise) des produits afin de corriger les faiblesses du pipeline ou les écarts de capacité en recherche/production/ventes. Il est intéressant de souligner que pour une entreprise qui ne possède pas suffisamment de produits dans le pipeline, le fait de prendre des options ou acquérir des licences constitue également une diversification du risque donc une réduction de celui-ci.

Un nombre de plus en plus important d'entreprises a recours à des partenariats ou à différents modèles de collaboration car ils permettent d'élargir considérablement les ressources et projets accessibles avec les mêmes engagements financiers, et ainsi d'optimiser la valeur des programmes et ce en minimisant le risque initial.

## b. Quel type de partenariat ?

La matrice suivante (figure 51) provenant du même article de McKinsey va plus loin en présentant de façon simplifiée les différentes options disponibles pour les laboratoires en fonction de leurs capacités disponibles et de leurs contraintes financières.



Figure 51 : Options disponibles en fonction des capacités et des contraintes financières

Source : McKinsey

Il est important de souligner que ces différentes mesures n'améliorent la productivité de la recherche et le rendement financier du portefeuille de produits que dans le cas où les programmes apportés vont jusqu'à la commercialisation. En d'autres termes, ces différentes approches peuvent améliorer les risques liés au projet et au portefeuille global de produits mais n'apportent pas de valeur si ces partenariats ne sont pas fondés sur des connaissances techniques et des résultats cliniques. Les taux d'attrition plus faibles pour les molécules provenant de la recherche externe laissent ainsi penser qu'il existe également une création de valeur par le processus des partenariats.

En reprenant la figure 51 et la partie située en haut, donc les entreprises ayant des ressources financières disponibles avec des capacités limitées (Ressources humaines, production etc) ou non, celles-ci visent généralement à accéder à des programmes innovant potentiellement intéressant afin d'améliorer leur pipeline et diversifier davantage les risques d'échecs.

Pour ce groupe d'entreprises, en fonction des ressources financières et des stratégies suivies, 2 grands types de mesure peuvent être prises : intervenir via des fonds d'investissement spécialisés (« fond capital risque d'entreprise » ou *Corporate Venture Capital* dit CVC) ou prendre directement des options.

Les fonds créés par les grands laboratoires visent à prendre des parts dans des start-ups innovantes afin de pouvoir potentiellement profiter de leurs programmes de recherche. Ils peuvent également apporter leur expertise aux start-ups en fonction de leurs besoins. Les laboratoires bénéficient ainsi d'informations privilégiées et d'un avantage important en cas d'une éventuelle acquisition de la start-up. In fine ces fonds permettent pour les laboratoires d'augmenter le nombre de deals et de devenir plus attractifs vis-à-vis des start-ups. De nombreux fonds spécialisés créés par des laboratoires peuvent être cités : *Eli Lilly Corporate Business Development (CBD)*, *Johnson & Johnson Development Corporation (JJDC)*, *Novartis Venture Fund*.

Les laboratoires peuvent également créer d'autres types de fonds d'investissement spécialisés, notamment ceux pour réaliser des co-investissements (puis co-développement), des Joint-Ventures ou des fonds d'options (à la place d'une détention directe par le laboratoire).

D'autres entreprises ont une approche plus directe (pas de fonds spécialisés) avec des options. L'option est un contrat entre deux parties dans lequel une partie accorde à l'autre le droit (mais non l'obligation) de lui acheter (option d'achat) ou de lui vendre (option de vente) un actif (dans notre cas, généralement les droits d'exploitation d'une molécule sur une période donnée et dans une zone donnée), moyennant le versement d'une prime. Chaque contrat est spécifique et dépend de nombreux facteurs (notamment l'avancement clinique, le marché cible etc.) mais il est très fréquent de retrouver dans l'industrie pharmaceutique une structure de type « *Upfront/milestones/royalties* » avec bien sûr de nombreuses modulations. La partie « *Upfront* » correspond à ce qui est directement payé pour acquérir l'option, « *milestones* » correspond aux différents paiements d'étapes (généralement le passage de chaque phase clinique et de l'enregistrement), et les *royalties* à un pourcentage du CA qui sera reversé au laboratoire qui cède les droits de la molécule.

De plus les entreprises bénéficiant de capital et d'un certain degré de surcapacité (carré en haut à droite de la figure 50) peuvent mettre en place des programmes pour que les équipes R&D disponibles, et les différentes plateformes et équipements sous-utilisés soient plus productifs. La mise en place d'incubateurs pour accueillir des start-ups permet d'obtenir en contrepartie des ressources et infrastructures partagées un accès privilégié aux technologies et molécules développés dans ces incubateurs. Pfizer et Amgen ont développé des incubateurs par exemple.

Il est également possible pour les entreprises ayant des excès de capacité dans certains domaines, de les louer ou de prendre des options sur ce qui découlerait éventuellement des services rendus. Par exemple louer des capacités de *screening* et de *lead optimization*.

Ces échanges ou ventes de surcapacité peuvent également avoir lieu beaucoup plus loin dans la chaîne de développement et répondre à des besoins d'implantations géographiques, de manque d'expertise dans un domaine ou d'autres raisons stratégiques (taille critique, reconnaissance du laboratoire etc). Voici quelques exemples de types de partenariat intervenant plus loin dans le développement du produit : les Co-Promotions (plusieurs laboratoires promeuvent le même produit), Co-Marketing (un même produit est vendu sous 2 noms différents et le laboratoire non titulaire de la molécule reverse un certain pourcentage de ces ventes à l'autre), des accords de production (produit fabriqué par un autre laboratoire que celui qui vend, souvent le cas des auto-génériques par exemple), ou enfin des accords de licences ou de cessions pour certaines zones géographiques données.

En reprenant le bas du carré de la figure 50, donc les entreprises qui ne possèdent pas suffisamment de capital et/ou les capacités pour pouvoir développer tous leurs programmes de recherche interne, des stratégies correspondant à l'inverse ou à la contrepartie de celles déjà présentées (des entreprises n'ayant pas assez de produit dans le pipeline et des ressources financières) peuvent être mises en œuvre. Ainsi entrer en partenariat en faisant rentrer un laboratoire dans le capital de l'entreprise ou en essayant de licencier des produits ou des options pour des licences permet de réduire les coûts de développement, d'accéder à des ressources et expertises externes à l'entreprise ainsi que de diminuer les risques liés au développement du ou des programmes (qui sera partagé avec un partenaire), et le tout en préservant une partie des bénéfices qui seront potentiellement tirés des futures ventes.

Le fait d'entrer sur un partenariat permet aux 2 acteurs de diversifier une partie du risque d'échec qu'ils supportent. La mise en place de Co-Développements, de Joint Ventures ou la réalisation de Spin-out (séparation d'une partie de l'activité de l'entreprise principale) sont également des stratégies visant à réduire et/ou mieux contrôler les risques encourus.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur la question de l'évolution des partenariats et alliances en termes de quantité et de valeur. Il semble y avoir une tendance de décalage des partenariats vers des phases plus précoces à cause d'une compétition qui devient plus intense entre les laboratoires pharmaceutiques pour remplir leurs pipelines (Mudhar, 2006 ; Van Brunt, 2005). Cette compétition plus importante d'après Boschwitz et al (2005) entraînerait également une hausse de la valeur des deals et partenariats à des phases précoces tandis que celle des phases tardives semblerait stable. Cependant une publication plus ancienne de Gilbert, Henske et Singh en 2003, suggère également une augmentation des prix pour les deals concernant les phases plus avancées.

Enfin il est important de souligner qu'il existe un autre grand type de partenariat. Ces derniers sont en général à part car il s'agit de Partenariat Public-Privé pouvant regrouper de nombreux partenaires et visent à améliorer vitesse de développement des futures médicaments. Les acteurs intervenant dans ces groupes peuvent inclure un cercle très large d'acteurs, par exemple des laboratoires pharmaceutiques, des équipes académiques, des organisations à

but non lucratif, des associations de patients. Les relations synergistiques entre ces différents acteurs permettent d'améliorer les connaissances sur des mécanismes physiologiques et des pathologies complexes, ce qui conduit dans certains cas à découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques potentielles. *Accelerating Medicines Partnership* (AMP) est un des plus gros projets de ce type à ce jour, il a été lancé en 2014 et constitue une collaboration entre les *National Institutes of Health*, plusieurs fondations à but non lucratifs, 10 laboratoires pharmaceutiques majeurs et le PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, représentant de nombreuses entreprises aux Etats Unis). Son objectif est d'utiliser les synergies créées pour identifier et valider des cibles biologiques intéressantes pour de futurs traitements. Pour l'instant les projets pilotes se concentrent sur Alzheimer, le diabète de type 2, et les maladies auto-immunes.

## VII. Conclusion

En considérant uniquement le nombre d'AMM accordées pour de nouveaux composés, la recherche pharmaceutique semble relativement stable et être en mesure de délivrer régulièrement de nouveaux traitements et de nouvelles solutions thérapeutiques innovantes.

Cependant en ajoutant la notion de coût associé au développement de nouveaux produits innovants le système actuel peut sembler plus fragile et aux yeux de certains, même approcher de ces limites. En effet l'écosystème de la recherche pharmaceutique et ses différents acteurs sont soumis à une augmentation des coûts de développement (frais réels ; et ajustés en fonction des taux d'attrition et du coût du capital également) et à une diminution des ressources de financement (contraintes financières plus fortes pour les payeurs). Prise entre ces deux tenailles, la rentabilité de la recherche pharmaceutique, élément indispensable pour pouvoir financer l'innovation sur le long terme, diminue mécaniquement.

Conscients des risques pour l'innovation, les différents acteurs de l'écosystème doivent s'adapter et collaborer de plus en plus afin de modifier et d'améliorer le système actuel de la recherche pharmaceutique et ainsi lui permettre de perdurer. La recherche pharmaceutique et son environnement sont actuellement en pleine transformation et soumis à de nombreuses questions éthiques et financières (notamment liée au poids des nouvelles thérapies de niche et de la médecine personnalisée pour la société). Progressivement leurs visages changent et des pistes ou mesures qui permettront d'assurer ou faciliter l'innovation de demain sont mises en place.

# VIII. Annexes

## Annexe 1:

Publication	Sample of NMEs	Source of data			Cost of capital (real)	Discovery research included?	Geograph
		Success rates	Out-of-pocket costs	Development times			
Hansen, 1979	First tested in humans between 1963 and 1975	Confidential survey (14 US pharmaceutical companies)			8%	No	US
Wiggins, 1987	1970-1985	Industry-wide – Not project specific			8%	No	US
DiMasi et al, 1991	First tested in humans between 1970 and 1982	CSDDD (full sample)	CSDDD (subsample – n=93)	CSDDD (full sample)	9%	Yes (estimated)	US
		12 US-owned pharmaceutical companies (firm proprietary)					
DiMasi et al, 2003	First tested in humans between 1983 and 1994	CSDDD (full sample)	CSDDD (subsample – n=68)	CSDDD (full sample)	11%	Yes (estimated)	US
		10 pharmaceutical companies (firm proprietary)					
Gilbert, Henke and Singh, 2003	First tested in humans between 1995 and 2002 <sup>1</sup>	Bain Economics model (1995-2002) – No details available			N/A	Yes	Seems global
Adams and Brantner, 2006	Drugs entering human clinical trials for the first time 1989-2002	PharmaProjects	DiMasi et al, 2003	PharmaProjects	11%	Use DiMasi et al (2003)	Global
Adams and Brantner, 2010	Drugs entering human clinical trials for the first time 1989-2002	Adams and Brantner, 2006	Standard & Poor's Compustat Industrial file and Global Vantage Industrial Commercial file	Adams and Brantner, 2006	11%	No	Global
Paul et al, 2010	1997-2007 <sup>1</sup>	Pharmaceutical Benchmarking Forum + Lilly internal data			11%	Yes	Global

<sup>1</sup> We are uncertain about this timeframe of both papers as they are not explicit about this. Note that all papers focus on self-originated NMEs.

Titre original : Estimates of the full cost of bringing an NME to market (2011 US\$m)

Source : Office of Health Economics, the R&D cost of a new medicine, 2012

## Annexe 2:

How Much They Cost: R&D Spending Per New Drug (source : Forbes)

	Company	Number of new drugs	10 year R&D spending (\$MIL)	R&D per drug (\$MIL)
1	Abbott	1	13183	13 183
2	Sanofi	6	60768	10 128
3	AstraZeneca	4	38245	9 561
4	Hoffmann-La Roche	8	70928	8 866
5	Pfizer	10	77786	7 779
6	Wyeth	3	22702	7 567
7	Eli Lilly	4	26710	6 678
8	Bayer	5	33118	6 624
9	Schering-Plough	3	18845	6 282
10	Novartis	10	60727	6 073
11	Takeda	4	24132	6 033
12	Merck&Co	9	49133	5 459
13	GlaxoSmithKline	11	57595	5 236
14	J&J	13	67624	5 202
15	Novo Nordisk	2	9251	4 625
16	UCB	1	4325	4 325
17	Yamanouchi	1	4321	4 321
18	Fujisawa	1	4286	4 286
19	Amgen	5	21350	4 270
20	Astellas	3	12582	4 194
21	Shionogi	1	3854	3 854
22	Celgene	2	7193	3 596
23	Bristol-Myers Squibb	9	30352	3 372
24	Eisai	4	11534	2 883
25	Teva	2	5763	2 881
26	Biogen Idec	4	9470	2 368

	Company	Number of new drugs	10 year R&D spending (\$MIL)	R&D per drug (\$MIL)
27	Vertex	2	4140	2 070
28	Sunovion	1	1967	1 967
29	Human Genome Sciences	1	1954	1 954
30	Elan	1	1903	1 903
31	Gilead	3	5527	1 842
32	Exelixis	1	1789	1 789
33	Lundbeck	2	3527	1 763
34	Millennium	1	1593	1 593
35	Genentech	4	6277	1 569
36	Allergan	1	1559	1 559
37	Baxter	3	4627	1 542
38	Ipsen	1	1459	1 459
39	Forest	4	5184	1 296
40	Cephalon	1	1221	1 221
41	Onyx	1	1219	1 219
42	Sepracor	1	1170	1 170
43	Alcon	1	1133	1 133
44	Theravance	1	1010	1 010
45	Genzyme	5	4814	963
46	Shire	4	3827	957
47	Arena	1	934	934
48	Watson	1	930	930
49	Adolor	1	877	877
50	Valeant	1	844	844
51	Schwarz	2	1545	772
52	NPS	1	756	756

	Company	Number of new drugs	10 year R&D spending (\$MIL)	R&D per drug (\$MIL)
53	Regeneron	3	2149	716
54	Affymax	1	660	660
55	Seattle Genetics	1	610	610
56	CV Therapeutics	1	599	599
57	ImClone	1	517	517
58	Dendreon	1	509	509
59	Alexion	1	490	490
60	The Medicines Company	1	455	455
61	Ariad	1	444	444
62	OSI	1	402	402
63	Talecris	1	396	396
64	Progenics	1	356	356
65	Actelion	1	346	346
66	Savient	1	339	339
67	Præcis	1	311	311
68	Vivus	1	309	309
69	MGI	1	294	294
70	Vicuron	1	286	286
71	Salix	2	560	280
72	Idenix	1	280	280
73	Mylan	3	762	254
74	Discovery Laboratories	1	228	228
75	Indevus	1	222	222
76	Cubist	1	220	220
77	Acorda	1	185	185
78	Ista	1	171	171

	Company	Number of new drugs	10 year R&D spending (\$MIL)	R&D per drug (\$MIL)
79	Optimer	1	171	171
80	Theratechnologies	1	164	164
81	MediGene	1	155	155
82	Vanda	1	150	150
83	Eyetech	1	144	144
84	ThromboGenics	1	137	137
85	BioMarin	3	403	134
86	Protalix	1	125	125
87	Amarin	1	122	122
88	Insmed	1	118	118
89	NeurogesX	1	89	89
90	Hyperion	1	87	87
91	Cypress Bioscience	1	82	82
92	New River	1	79	79
93	Aegerion	1	74	74
94	Sucampo	1	62	62
95	Fibrocell	1	62	62
96	Tercica	1	49	49
97	Pharmion	1	47	47
98	Kamada	1	37	37
99	Lev	1	26	26
100	OMRIX	1	15	15

# IX. Bibliographie

1. Mestre-Ferrandiz, J., Sussex, J., Towse, A. The R&D cost of a new Medicine, Office of Health Economics (2012)
2. Light, D. and Lexchin, J. (2012) Pharmaceutical research and development: What do we get for all that money? *British Medical Journal*. 344, e4348.
3. Abrantes-Metz, R., Adams, C. and Metz, A. (2005) Pharmaceutical development phases: A duration analysis. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy*. 14(4), 19-41.
4. Adams, C. and Brantner, V. (2006) Estimating the cost of new drug development: Is it really \$802 million? *Health Affairs*. 25(2), 420-428.
5. Adams, C. and Brantner, V. (2010) Spending on new drug development. *Health Economics*. 19(2), 130-141.
6. Aghazadeh, B. et al. (2005) Know the R&D enemy: The key to fighting attrition. *In Vivo*. 23(1), 1-6.
7. Barker, R. (2010) A flexible blueprint for the future of drug development. *Lancet*. 375(9712), 357-359.
8. Danzon, P., Nicholson, S. and Pereira, N. (2005) Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: The role of experiences and alliances. *Journal of Health Economics*. 24(5), 317-339.
9. DiMasi, J. (1995a) Commentary: Success rates for new drugs entering clinical testing in the US. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 58(1), 1-14.
10. DiMasi, J. (1995b) Trends in drug development costs, times and risks. *Drug Information Journal*. 29, 375-384.
11. DiMasi, J. (2001) Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 69(5), 297-307.
12. DiMasi, J. (2002) The value of improving the productivity of the drug development process: Faster times and better decisions. *Pharmacoeconomics*. 20(Suppl. 3), 1-10.
13. DiMasi, J. et al. (1991) Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *Journal of Health Economics*. 10(2), 107-152.

14. DiMasi, J. et al. (1995) R&D Costs for new drugs by therapeutic category. A study of the US pharmaceutical industry. *Pharmacoeconomics*. 7(2), 152-169.
15. DiMasi, J. et al. (2003) The price of innovation: New estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*. 22(2), 151-185.
16. DiMasi, J., et al. (2010) Trends in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 87(3), 272-277.
17. DiMasi, J. and Grabowski, H. (2007a) Economics of new oncology drug development. *Journal of Clinical Oncology*. 25(2), 209-216.
18. DiMasi, J. and Grabowski, H. (2007b) The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different? *Managerial and Decision Economics*. 28(4-5), 285-291.
19. DiMasi, J., Caglarcan, E. and Wood-Armany, M. (2001) Emerging role of pharmacoeconomics in the research and development decision-making process. *Pharmacoeconomics*. 19(7), 753-766.
20. DiMasi, J., Grabowski, H. and Vernon, J. (1995) R&D costs, innovative output and firm size in the pharmaceutical industry. *International Journal of the Economics of Business*. 2(2), 201-219.
21. DiMasi, J., Grabowski, H. and Vernon, J. (2004) R&D costs and returns by therapeutic category. *Drug Information Journal*. 38(3), 211-223.
22. Henderson, R. and Cockburn, I. (1996) Scale and scope and spillovers: The determinants of research productivity in drug discovery. *RAND Journal of Economics*. 27(1), 32-59.
23. Kaitin, K. and DiMasi, J. (2011) Pharmaceutical innovation in the 21st Century: New drug approvals in the first decade, 2000-2009. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 89(2), 183-188.
24. Keyhami, S., Diener-West, M. and Powe, N. (2006) Are development times for pharmaceuticals increasing or decreasing? *Health Affairs*. 25(2), 461-468.
25. Kola, I. and Landis, J. (2004) Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*. 3(8), 711-715.
26. Light, D. and Warburton, R. (2011) Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties*. 6(1), 34-50.
27. Mestre-Ferrandiz, J. and Sussex, J. (2009) *Forward together: Complementarity of public and charitable research with respect to private research spending*. London: Office of Health Economics.

28. Pammolli, F., Magazzini, L. and Riccaboni, M. (2011) The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*. 10(6), 428-438.
29. Parker, J. and Kohler, C. (2010) The success rate of new drug development in clinical trials: Crohn's Disease. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 13(2), 191-197.
30. Paul, S.M. et al. (2010) How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*. 9(3), 203-214.
31. Scannell, J.W. et al. (2012) Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*. 11(3), 191-200.
32. Walker, I. and Newell, H. (2009) Do molecularly targeted agents in oncology have reduced attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*. 8(1), 15-16.
33. Wilsdon, T., Attridge, J. and Chambers, G. (2008). *The current state of innovation in the pharmaceutical industry*. London: CRA International.
34. Griliches, Z. Productivity, R&D, and the data constraint. *Amer. Econ. Rev.* 84, 1–23(1994).
35. Kortum, S. Equilibrium R&D and the patent–R&D ratio: US evidence. *Amer. Econ. Rev.* 83, 450–457(1993).
36. Kortum, S. Research, patenting, and technological change. *Econometrica* 65, 1389–1419 (1997).
37. Lanjouw, J. & Schankerman, M. Patent quality and research productivity: measuring innovation with multiple indicators. *Econ. J.* 114, 441–465 (2004).
38. Jones, B. The burden of knowledge and the 'death of the renaissance man': is innovation getting harder? *Rev. Econ. Stat.* 76, 283–317 (2009). A parsimonious explanation for the increase in specialization and teamwork in pharmaceutical R&D.
39. Everson, R. Patents, R&D and invention potential: international evidence. *Amer. Econ. Rev.* 83, 463–468 (1993).
40. Segerstrom, P. Endogenous growth without scale effects. *Amer. Econ. Rev.* 88, 1290–1310 (1998).
41. Drews, J. *In Quest of Tomorrow's Medicines* 1–272 (Springer, Basel, 1998).
42. Cockburn, I. M. in *Innovation Policy and the Economy* Vol. 7 Ch. 1 (eds Jaffe, A. B., Lerner, J. & Stern, S.) 1–32 (The MIT Press, 2007). A critical assessment of the productivity crisis in pharmaceutical R&D.
43. Orsenigo, L., Pammolli, F. & Riccaboni, M. Technological change and network dynamics: lessons from the pharmaceutical industry. *Res. Policy* 30,485–508 (2001).

44. Booth, B. & Zimmel, R. Prospects for productivity. *Nature Rev. Drug Discov.* 3, 451–456 (2004).
45. Paul, S. M. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev. Drug Discov.* 9, 203–214 (2010).
46. DiMasi, J., Hansen, R. & Grabowski, H. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J. Health Econ.* 22, 151–185 (2003).
47. Munos, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Rev. Drug Discov.* 8, 959–968 (2009).
48. Mervis, J. Productivity counts — but the definition is key. *Science* 309, 726–726 (2005).
49. David, E., Tramontin, T. & Zimmel, R. Pharmaceutical R&D: the road to positive returns. *Nature Rev. Drug Discov.* 8, 609–610 (2009).
50. Abrantes-Metz, R., Adams, C. & Metz, A. Pharmaceutical development phases: a duration analysis. *J. Pharma. Fin. Econ. Policy* 14, 19–41 (2006).
51. DiMasi, J. & Faden, L. Factors associated with multiple FDA review cycles and approval phase times. *Drug Inform. J.* 43, 201–225 (2009).
52. Keyhani, S., Diener-West, M. & Powe, N. Are development times for pharmaceuticals increasing or decreasing? *Health Affairs* 25, 461–468 (2006).
53. Ma, P. & Zimmel, R. Value of novelty? *Nature Rev. Drug Discov.* 1, 571–572 (2002).
54. Yin, W. Market incentives and pharmaceutical innovation. *J. Health Econ.* 27, 1060–1077 (2008).
55. Coté, T., Kelkar, A., Xu, K., Braun, M. M. & Phillips M. I. Orphan products: an emerging trend in drug approvals. *Nature Rev. Drug Discov.* 9, 84 (2010).
56. Trusheim, M. R., Berndt, E. R. & Douglas, F. L. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nature Rev. Drug Discov.* 6, 287–293 (2007).
57. Kneller, R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nature Rev. Drug Discov.* 9, 867–882 (2010).
58. Henderson, R. & Cockburn, I. Scale, scope, and spillovers: the determinants of research productivity in drug discovery. *Rand. J. Econ.* 27, 32–59 (1996).

59. Arora, A., Gambardella, A., Pammolli, F. & Riccaboni, M. in Innovation and Competitiveness in the European Chemical Industry (eds Cesaroni, F., Gambardella, A. & Garcia-Fontes, W.) 175–202 (Springer, 2004).
60. Arora, A., Gambardella, A., Magazzini, L. & Pammolli, A breath of fresh air? Firm type, scale, scope and selection effects in drug development. *Manage. Science* 55, 1638–1653 (2009).
61. Drews, J. Strategic trends in the drug industry. *Drug Discov. Today* 8, 411–420 (2003).
62. Pammolli, F. & Riccaboni, M. Market structure and drug innovation. *Health Affairs* 23, 24–43 (2004).
63. Avik S. A. Roy , Manhattan Institute for Policy Research : Stifling New Cures: The True Cost of Lenghy Clinical Drug Trials
64. Deloitte and Thomson Reuters, Measuring the return from pharmaceutical innovation 2013
65. Weinmann, N. R&D des companies pharmaceutiques : Ruptures et Mutations. *Observatoires des Stratégies Industrielles* (2008)
66. Khanna, I. Drug Discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends. *Drug Discovery Today* .Volume 17, Numbers 19/20 (2012)
67. PwC, Pharma 2020 : la R&D virtuelle
68. PhRMA, The Biopharmaceutical Pipeline (2013)
69. PhRMA, Biopharmaceutical Research Industry Profile (2014)
70. Comanor, W.S., Scherer, F.M. Mergers and innovation in the pharmaceutical industry *Journal of Health Economics* 32 (2013) 106– 113

**Nom – Prénoms : Bouchand Gaëtan Pascal Gaël**

**Titre de la thèse : Baisse du rendement de la recherche pharmaceutique, conséquences et implications pour l'industrie pharmaceutique**

---

**Résumé de la thèse :**

**Le rendement de la recherche pharmaceutique peut être défini de plusieurs façons. Ainsi en considérant uniquement le nombre d'AMM accordées pour de nouveaux composés, la recherche pharmaceutique semble relativement stable. Cependant en considérant les rendements sous un angle plus économique (coût de développement et retour sur investissement par exemple) la situation semble plus périlleuse. Ces changements liés à une augmentation des coûts de développement poussent les laboratoires et les différents acteurs du secteur à modifier la façon dont ils envisagent la recherche et à tenter d'agir sur les principaux leviers actionnables : les taux d'attrition, le temps de développement et les dépenses de R&D.**

---

**MOTS CLÉS**

**Rendement recherche-recherche pharmaceutique-coût d'un médicament**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : Madame Christine Herrenknecht, Professeur de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Monsieur Jean-Michel Robert, Professeur de Chimie Organique et Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Monsieur Julien Fleurence, Pharmacien**

---

**Adresse de l'auteur : La brossaudais 44320 Saint Viaud // [gaetan.bouchand@etu.univ-nantes.fr](mailto:gaetan.bouchand@etu.univ-nantes.fr)**