Evaluation de stratégies de développement de nouveaux produits en situation d'incertitude

Cas d'un projet de R&D pharmaceutique

Didier Gourc* — **Sophie Bougaret*,**** — **Germain Lacoste*****

** Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, Centre Génie Industriel
Route de Teillet, Campus Jarlard, F-81013 Albi CT Cedex 09
didier.gourc@enstimac.fr*

*** Ecole Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques Et
Technologiques 118 Route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 04
sophie.bougaret@wanadoo.fr*

**** Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tarbes
47 avenue d'Azereix, BP 1629, F65016 Tarbes Cedex
germain.lacoste@enit.fr*

RÉSUMÉ. La décision d'investir en situation incertaine est par définition risquée. Elle conduit souvent le décideur à acheter une information supplémentaire pour limiter les risques de conclure à tort. Mais est-ce toujours une bonne solution ? L'objectif de cet article est de présenter un modèle d'évaluation de stratégies de développement en situation d'incertitude permettant de confirmer l'intérêt de réaliser une étude préliminaire pour obtenir une information nouvelle. Le modèle, représentant les alternatives dans un arbre des décisions couplé à un moteur Monte Carlo, est appliqué à un projet de développement de nouveau médicament.

ABSTRACT. Uncertainty suggests to look for complementary information when decision maker has to invest or not but, is it always a good solution? The objective of this article is to present a model for evaluating the development strategies in situation of uncertainty in order to confirm or not the realisation of a preliminary study bringing out new information. The model, based on decision tree techniques and Monte Carlo method, is applied to a project of drug development.

MOTS-CLÉS : gestion du risque, décision, incertitude, arbre de décision, projets de R&D, scénario, investissement, stratégie, choix.

KEYWORDS: risk management, decision, uncertainty, decision tree, R&D project, scenario techniques, investment strategy, choice.

1. Introduction

"A parler vrai, écrit Keynes en 1936, on doit avouer que pour estimer dix ou même cinq ans à l'avance le rendement d'un chemin de fer, d'une mine de cuivre, [...] d'une marque pharmaceutique, [...], les données dont on dispose se réduisent à bien peu de choses, sinon à rien"¹. De nombreux aléas (climatiques, politiques, sociaux, etc.) viennent fréquemment bouleverser les estimations du futur et sont autant d'inconnues qui viennent souligner le caractère fondamental de l'incertitude. Cependant, chaque jour, de nombreuses décisions, dont des décisions d'investissement, sont prises par les chefs d'entreprise.

Le lancement du développement d'un produit nouveau, comme un nouveau médicament, est un exemple de ces nombreuses décisions. Cet investissement, processus long et risqué, est également soumis à de nombreuses incertitudes (techniques, réglementaires, marché, etc.). Ici, le chef d'entreprise prend sa décision alors qu'il a une faible connaissance du futur (coûts de développement, coûts de production, taille du marché, performance du médicament, concurrence, etc.), il prend donc de nombreux risques dont la résultante pourrait être le risque d'échec de l'investissement.

La durée importante du développement, les perturbations ou évolutions de l'environnement du projet, l'acquisition progressive de la connaissance sur le produit, les aléas techniques sont autant de facteurs qui rendent nécessaires l'identification et la description de plusieurs scénarios et notamment ceux de lancement/poursuite et d'arrêt. Ces facteurs sont des paramètres difficilement estimables au moment de la décision. Pour autant, un choix doit être établi sur la base des seules données disponibles.

Toutefois, un point commun entre tous les décideurs est le souhait d'acquérir une information complémentaire pour assurer leur décision. Dans le milieu de la recherche & développement, cette stratégie d'acquisition d'information complémentaire consiste en la réalisation "d'études préliminaires" plus loin désignées sous le nom d'études pilotes. L'objectif de cet article est de présenter un modèle d'évaluation de stratégies de développement en situation d'incertitude dans le but d'aider le décideur à déterminer l'intérêt de réaliser une "étude préliminaire". Le modèle est appliqué à un projet de développement de nouveau médicament.

Nous présentons, en première partie, le contexte industriel dans lequel s'est inscrit ce travail et la problématique soulevée. Au cours d'une deuxième partie, nous ferons l'état de l'art des approches d'évaluation des projets d'investissement permettant d'établir un choix. Nous proposerons également une analyse critique de ces méthodes dans le cas qui nous intéresse, à savoir le choix entre plusieurs

¹ J.M. Keynes, *Théorie Générale de l'emploi, de l'intérêt, de la monnaie*, 1936, cité par A. Galesne, *Choix des investissements dans l'entreprise*, Cerefia, octobre 1996.

stratégies de développement d'un projet de produit nouveau. Le choix entre les différentes stratégies étant, *in fine*, du ressort d'un décideur humain, la troisième partie sera consacrée à l'analyse de l'attitude du décideur pour établir sa décision en situation d'incertitude. Ensuite, nous proposerons, dans une quatrième partie, un modèle d'évaluation d'un projet de R&D basé sur une analyse économique et une valorisation des études intermédiaires. Une application numérique sera présentée dans la cinquième partie. Enfin, une analyse de sensibilité du modèle sera commentée, afin de préciser et valider les limites d'utilisation du modèle et nous conclurons sur les apports d'une telle approche et sur les différentes applications possibles.

2. Contexte industriel et problématique : les projets de R&D pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est reconnue pour avoir des projets de plus en plus coûteux et risqués. Le coût de développement d'un nouveau médicament est passé de 230 M\$ en 1991 à 897 M\$ en 2003 (Cuttingedge, 2003). Le taux d'attrition, c'est-à-dire le taux d'arrêt des produits lancés en développement est très élevé ; ainsi il est proche de 90 % c'est-à-dire que 9 projets sur 10 projets lancés s'arrêtent en cours de développement (Lehman Brothers, 1997; Di Masi, 2002). Les spécificités de ces projets sont liées notamment à leurs risques et à l'acquisition des connaissances tout au long du développement qui vient le réduire. Pour plus de détails, le lecteur pourra consulter (Gourc, 2000).

Le développement d'un nouveau médicament est fortement contraint par les instances réglementaires. Ces contraintes, couplées avec des considérations éthiques, font que le phasage des projets de R&D pharmaceutique comporte un ordonnancement particulier d'études précliniques, d'études cliniques² (phase I, phase II et phase III), pour aboutir éventuellement à l'enregistrement du dossier autorisant la mise sur le marché du médicament. De nombreux événements sont susceptibles de survenir tout au long de ce développement. Les risques majeurs d'un projet de développement de R&D pharmaceutique sont liés aux caractéristiques des études qui composent le développement (Gourc *et al.*, 2001). Ces risques sont classés dans plusieurs catégories : risques techniques, risques concurrentiels, risques économiques, etc. Ils peuvent être d'origine interne au projet (par exemple liés aux caractéristiques de la molécule comme l'instabilité chimique de la molécule), voire externe (par exemple lié à l'environnement concurrentiel comme la détection d'une molécule concurrente en développement). La nature des impacts et leur importance peuvent amener les décideurs à arrêter un projet, on parlera de réversibilité de la décision d'investir dans le projet. Dans ce contexte, les décideurs sont régulièrement invités à choisir entre poursuivre ou arrêter le projet lors de réunions désignées sous le terme de « jalons go/no go ». Par exemple, des effets secondaires importants

² Les études précliniques sont réalisées chez l'animal, tandis que les études cliniques sont réalisées chez l'homme successivement : phase I chez le volontaire sain, phase II chez quelques patients pour déterminer la dose efficace, phase III sur de larges populations pour déterminer la tolérance.

constatés chez les volontaires sains, lors de l'administration du produit durant la phase I, obligent à stopper le développement du médicament.

Les différentes études réalisées tout au long d'un projet de R&D pharmaceutique, qui sont consacrées au développement d'une nouvelle entité chimique, sont de nature à acquérir la connaissance de la molécule. Et pour autant, ces connaissances acquises peuvent être de nature à remettre en cause le projet, comme nous l'avons déjà évoqué. Ces études sont généralement longues et coûteuses (Di Masi 2002). Le choix des études à réaliser, bien que contraint dans une certaine mesure par les autorités réglementaires pour alimenter le dossier de demande d'enregistrement, témoigne ainsi de la stratégie du chef de projet. Avant de débiter les dernières études cliniques de phase III, qui sont les plus chères, de l'ordre de 400 M\$ (Di Masi 2002), les décideurs du projet rechercheront les indices ou informations qui leur permettront de statuer sur la pertinence de cet investissement. A cet effet, le chef de projet pourra leur proposer de réaliser des études intermédiaires (dites études pilotes dans le secteur pharmaceutique) visant à renforcer le degré de connaissance de la molécule (lié à l'efficacité du produit) et à écarter certains risques avant de prendre la décision.

Deux stratégies s'offrent au chef de projet :

- Stratégie (1) : investir tout de suite sur une seule "grosse" étude de phase III, longue et coûteuse, qui donnera des résultats précis, mais dans plusieurs mois. Cette étude sera dite pivotale car elle permet de statuer précisément et définitivement sur le niveau de performance réel du produit ;

- Stratégie (2) : réaliser, avant cet investissement, une autre étude beaucoup plus courte et beaucoup moins coûteuse. Le but essentiel de cette étude pilote est de minimiser le risque d'investir inutilement dans les grosses études de phase III.

Ce n'est qu'en fin de l'étude que le niveau de connaissance sur la molécule évolue réellement (**Figure 1**). Par conséquent, les choix de stratégies ne peuvent être effectués qu'une fois les études terminées, on parlera alors de jalon décisionnel. Mais pour autant, l'accroissement des connaissances sur la molécule n'est pas synonyme d'accroissement du niveau de performance du produit. Ainsi, la connaissance acquise peut faire apparaître un niveau de performance trop faible et donc conduire à l'arrêt du projet.

Les études, notamment pilotes, ont pour objectif de collecter des données prédictives du niveau de performance du produit. Toutefois, les résultats de l'étude pilote ne sont pas toujours prédictifs du niveau de performance du produit. Ainsi, des résultats positifs de l'étude pilote peuvent conduire à l'observation ultérieure d'une efficacité faible du médicament. Il reste donc toujours un risque de se tromper.

Ainsi, le choix des études pilotes doit être guidé par un souci d'anticipation des décisions d'arrêt de projet afin d'éviter les efforts inutiles, sous réserve qu'elles permettent d'obtenir une bonne anticipation de l'état futur par une bonne prédictivité.

Sous toutes ces hypothèses, quelle est la meilleure stratégie et comment la déterminer ?

Figure 1. Degré de connaissance espéré suivant les stratégies retenues

3. La sélection des investissements

Notre objectif, dans cet article, est de présenter un modèle destiné à apporter une aide dans le choix entre ces différentes stratégies de développement. Nous assimilons, dans ce travail, une stratégie à un investissement. Notre problème de choix entre plusieurs stratégies de développement pharmaceutique s'en trouve ainsi orienté vers une problématique de sélection entre différents investissements en situation incertaine. La sélection des investissements fait le plus souvent référence à l'évaluation de leur rentabilité. Nous n'aborderons pas ici les méthodes dites multicritère, Zopounidis (1999) en dresse un panorama. Ces méthodes ne permettent pas en général de concilier indicateurs économiques et phénomènes temporels.

3.1. L'EVALUATION DE LA RENTABILITE DES PROJETS D'INVESTISSEMENTS

Les projets de R&D peuvent être assimilés à des (projets d') investissements. Ils répondent, comme chaque stratégie que nous souhaitons analyser, à la catégorie des investissements de type "continuous input - continuous output" présentés dans la classification de Lutz (1951). Cela signifie que les dépenses s'étalent sur plusieurs années, tout comme les recettes (voir Figure 2).

De nombreux travaux se sont intéressés aux problématiques d'évaluation et de sélection des investissements en général (Hertz, 1964) ou plus précisément dans des

situations d'incertitude élevée, comme par exemple dans les projets de R&D (Jacob *et al.*, 2003 ; Doctor *et al.*, 2001 ; Ghasemzadeh *et al.*, 2000 ; Danila, 1989 ; Costello, 1983 ; Davy, 1983 ; Schwartz *et al.*, 1977 ; Baker *et al.*, 1975 ; Hespos *et al.*; 1965).

Figure 2. Cash flow d'un projet de R&D

Elles s'appuient toutes sur les flux financiers prévisionnels du projet. Parmi les méthodes classiques existantes, citons le taux interne de rentabilité (TIR), le délai du capital investi, la valeur actuelle nette (VAN). La plupart de ces méthodes s'appuient sur la consolidation d'un compte d'exploitation du projet qui distingue les flux de trésorerie positif et négatif. La valeur du projet est généralement déterminée par différence entre les flux positif (CF+) et négatif (CF-) comme indiqué Figure 3, ces flux pouvant être actualisés (exemple de la VAN) ou non (nous parlerons alors de Valeur Nette : VN).

Remarque : dans ce qui suit, dans un souci de simplification des explications, nous utiliserons les concepts de Valeur Nette ; c'est-à-dire sans utiliser le mécanisme d'actualisation.

La rentabilité du projet, exprimée avec une de ces approches, constitue un critère de sélection entre projets et donc un critère de choix de stratégie de développement. Par exemple, une valeur positive de la VN indique que le projet (la stratégie retenue) présente un intérêt économique ; les gains couvriront les dépenses prévues. Le nombre ainsi obtenu correspond à la valeur escomptée du projet à sa terminaison (ou "pay off"), cette notion fait référence à la valeur économique. Ce critère est utilisé soit, pour décider de lancer un projet (lorsque la valeur est positive) soit, pour comparer et hiérarchiser plusieurs investissements dans l'objectif de retenir le plus rentable (maximisation du critère VN).

La valeur du projet est ici représentée par le différentiel entre les flux positifs espérés des ventes et les coûts d'investissement à consentir pour les obtenir.

Figure 3. *Valeur du projet*

Ces méthodes sont généralement développées dans des ouvrages relatifs au choix des investissements (Fraix, 1988 ; Margerin *et al.*, 1986 ; Vuillod, 1993). Le lecteur trouvera une analyse détaillée de ces méthodes dans (Bougaret, 2002). Il faut toutefois noter les limites de ces méthodes en situation d'incertitude. A l'origine, ces méthodes ont été développées sur des investissements (projets) caractérisés par une irréversibilité de la décision, des estimations fiables, des périodes d'investissement relativement courtes (quelques mois, une ou deux années).

Pour leur part, les projets de R&D pharmaceutique ne satisfont pas les hypothèses formulées dans ces méthodes (Bougaret, 2002). Nous l'avons vu, les investissements sont très longs (une dizaine d'années), les décisions fortement réversibles (pilotage du projet en go/no go (ECOSIP, 1991)), les estimations sont réalisées dans un environnement fortement incertain. Bougaret *et al.* (1999) présentent également une étude de l'impact du risque d'estimation sur la valorisation des projets de R&D pharmaceutique. En fait, bon nombre de dirigeants et d'auteurs (Bode-Greuel, 1997, 2001 ; Olilla, 2000) s'accordent pour clamer que ces approches classiques ne répondent plus au besoin de valorisation des projets fortement innovants, risqués et donc incertains. D'autres approches voient également le jour depuis quelques années, telles que la théorie des options réelles (Dixit *et al.*, 1995 ; Kulatilaka, 1995 ; Trigeorgis, 1994 ; Allaz, 1990), adaptation des options financières au monde des projets. Différentes applications ont été identifiées, notamment pour rémunérer la flexibilité du plan de développement d'un projet. Bien que le concept soit intéressant, la théorie des options trouve ses limites dans l'application aux projets par l'existence de différences avec les actifs boursiers, notamment concernant le nombre de propriétaires et d'acquéreurs potentiels et la perte maximale possible (Bougaret, 2002).

3.2. LES CHOIX DU DECIDEUR EN SITUATION D'INCERTITUDE

On vient de le voir, il existe différentes méthodes d'aide à la sélection des investissements qui génèrent toutes un critère unique représentant la valeur du

projet. La décision d'investir, quant à elle, relève plutôt de la théorie des jeux et ce d'autant qu'on se trouve en situation d'incertitude. Ainsi, certains auteurs (Guerrien, 1995 ; Thepot, 1998) nous indiquent que le décideur (joueur) se trouve confronté à la difficile recherche de la décision optimale, alors que l'optimum dépend ici du goût ou de l'aversion du joueur au risque. La théorie des jeux propose de considérer les différentes décisions possibles à un instant du jeu et de les mettre en relation avec les états possibles futurs associés à chaque décision. On utilise alors l'un des critères proposés suivant l'objectif recherché : critère de Laplace-Bayes, critère de Wald (maximin ou maximum des minimums potentiels), critère de Savage (minimax regret), critère de Hurchwicz.

Ces critères peuvent être utilisés lors de décisions en situation d'avenir incertain indéterminé (Galesne, 1997) c'est-à-dire que l'on ne peut pas ou que l'on ne souhaite pas probabiliser la survenue des états futurs. Ils n'utilisent donc absolument pas de probabilité dans leur formulation, sauf peut être le critère de Laplace-Bayes qui, bien que s'appliquant à une situation d'avenir incertain indéterminé, considère chacun des états futurs possibles comme équiprobable par le mécanisme de la moyenne arithmétique.

En complément, l'arbre de Kuhn est fréquemment utilisé pour représenter les différentes situations possibles. L'arbre de décision est une extension de l'arbre de Kuhn permettant de décrire les décisions possibles et les états possibles futurs. Il s'applique aussi bien à l'analyse d'un avenir incertain indéterminé que probabilisable, suivant que l'on applique ou non les probabilités.

Le cas qui nous intéresse se situe dans un avenir incertain probabilisable. Les jugements d'experts, grâce à un processus d'analogie avec des situations déjà vécues, permettent de donner des probabilités subjectives aux situations, états futurs du projet (par exemple réussite, échec).

Analysons l'attitude d'un décideur confronté à une situation où il a le choix entre deux stratégies en une alternative discrète : poursuivre le développement (go), arrêter le projet (no go). Face à ces alternatives, le décideur garde à l'esprit la possible erreur qu'il peut commettre lors de sa décision. Ainsi, pour chaque configuration de choix, on pourra identifier deux états futurs possibles liés à la performance du produit : soit le produit présente de très bonnes performances³ ; on obtient alors un "blockbuster"⁴, soit le produit est un échec. A ce stade de l'analyse, nous considérerons seulement ces deux situations extrêmes pour des raisons didactiques. A noter que des situations intermédiaires limiteraient seulement

³ Nous désignons sous le terme de performance du produit, l'agrégation d'un ensemble des paramètres qui permettent d'évaluer l'intérêt d'un produit médicament tels que son efficacité, la taille de la population visée par le traitement, les effets secondaires possibles et les restrictions d'utilisation associées, etc. Cette évaluation est bien évidemment en comparaison aux médicaments concurrents.

⁴ Dans le secteur pharmaceutique, un médicament "blockbuster" désigne un produit qui réalise un chiffre d'affaires très important (à ce jour supérieur à un milliard de dollars) et assure ainsi une rentabilité importante au laboratoire qui le met sur le marché.

l'impact de gain ou de perte. On obtient ainsi quatre situations possibles représentées Figure 4.

Figure 4. *Le dilemme du décideur*

Les quatre situations sont représentées par quatre quadrants (A, B, C et D) dans la Figure 4 :

-Le quadrant A correspond au cas où le décideur choisit de poursuivre le développement et on constate *a posteriori* qu'il a eu raison, car le projet est un succès. C'est la meilleure situation possible, le projet recouvre ses investissements et même plus...

-Si le décideur opte pour la poursuite du développement, mais que l'on constate *a posteriori* que le produit livre de mauvais résultats, le décideur a conclu à tort (quadrant D). L'échec se traduit par une mauvaise performance du produit, entraînant un marché faible, voire nul. La perte est alors équivalente au coût du développement (sur l'exemple de la Figure 3, - 35 M€).

-Lorsque la décision d'arrêter le projet est prise et que "si on avait continué", le développement du produit aurait été un succès, la décision à tort coûte à la société un manque à gagner approximativement égal aux gains potentiels de la commercialisation du médicament (quadrant B). Le manque à gagner sur l'exemple de la Figure 3 est de 465 M€.

-Et enfin, le cas où la décision d'arrêter est prise alors que le développement du produit aurait été un échec est une situation souhaitée car elle permet de ré-allouer le budget sur un projet plus prometteur (quadrant C).

On le comprend aisément, l'objectif majeur du chef de projet est de minimiser les quadrants B et D tout en favorisant les configurations A et C. Toutefois, c'est bien la situation décrite par le quadrant B qui embarrasse le plus les décideurs. Le phénomène d'hystérésis, décrit par (Pindyck, 1991; Olilla, 2000) comme la difficulté rencontrée par les comités de direction de renoncer à un projet, est généralement induit par la configuration décrite par le quadrant B.

Un premier élément de réponse est de systématiser le pilotage de tels projets par des jalons intermédiaires permettant d'adopter une réversibilité de la décision (possibilité de prendre une décision d'arrêter le développement). Dans ce contexte, l'intérêt d'une étude pilote est de réduire les décisions prises à tort (quadrants B et D). Une question vient alors à l'esprit de tout décideur : a-t-on réellement intérêt à réaliser cette étude ? Apporte-t-elle un plus dans le pilotage du projet ? Comment mesurer sa valeur ajoutée ?

Si la littérature a longuement abordé les décisions d'investir en situation incertaine, elle n'a pas répondu à ces questions. L'apport de notre travail est centré sur ces questions et le modèle que nous proposons s'intéresse en premier lieu à la mesure de l'intérêt d'introduire une étude pilote dans le plan de développement.

4. Le modèle proposé

Ce modèle s'appuie sur un formalisme du type arbre de décision. L'arbre de décision permet de comparer trois stratégies de développement (Figure 5) : (1) réaliser le projet suivant une « R&D tunnel » c'est-à-dire sans acheter d'information complémentaire, (2) réaliser le projet en faisant successivement une étude pilote puis une étude pivotale (R&D fractionnée) ou (3) arrêter le projet immédiatement et ne rien faire.

La stratégie (1) décrit le déroulement du projet comme s'il n'était pas possible de l'arrêter en cours ; la décision est irréversible. A contrario, la stratégie (2) décompose le développement en étude pilote puis étude pivotale. Les résultats obtenus à l'issue de l'étude pilote sont utilisés pour décider la poursuite de l'étude pivotale ou non. Les possibilités offertes au décideur, à l'issue de l'étude pilote, sont : réaliser l'étude pivotale (poursuivre le développement de la molécule) ou arrêter le développement (no go). La comparaison des deux stratégies (1) et (2) permet de déterminer la valeur additionnelle de la stratégie « R&D fractionnée » et donc de déterminer la valeur additionnelle de l'étude pilote dans le développement. La stratégie (3) conduit à arrêter le développement immédiatement et donc à ne plus rien dépenser sur le projet, mais également à ne pas se confronter avec le marché, d'où aucun espoir de recouvrer les dépenses déjà effectuées.

4.1. LES DONNEES DU MODELE

L'arbre de décision présente une succession de nœuds de décision et de nœuds de chance. Les nœuds de décision (ND_x) représentent les choix possibles : choix entre les stratégies (1), (2) et (3) par le nœud ND_1 , puis dans le cas du choix d'une stratégie de développement « R&D fractionnée » (stratégie 2) de nouveaux nœuds décisionnels permettent de décrire le choix entre poursuivre le développement (réaliser étude pivotale) ou arrêter le développement (no go) (nœuds ND_2 , ND_3 et

ND₄). Les nœuds de chance (NC_y) permettent de modéliser les états de la nature (résultats possibles de l'étude pilote, niveau de performance du produit). Par exemple NC₁ décrit les niveaux de performance possible à l'issue de l'étude pivotale réalisée dans la stratégie R&D tunnel. On associe à chaque branche issue d'un nœud de chance une probabilité qui représente la chance estimée de réalisation de l'état futur associé.

Le modèle élaboré s'appuie sur quatre types de données :

- Les coûts de développement du produit,
- Les niveaux de performance possibles du produit,
- Les chances de succès du projet,
- La prédictivité de l'étude pilote.

Figure 5. Stratégies de développement et niveaux de performances associés

Les coûts de développement se répartissent en trois classes. Ce sont les coûts déjà encourus au moment de l'analyse, c'est-à-dire les coûts déjà dépensés pour arriver à ce stade du projet, nous les désignerons par C_{en} . Ensuite, nous trouvons les coûts des études à réaliser : coût de l'étude pilote A (désigné par C_A) et le coût de l'étude pivotale B (désigné par C_B). On obtient l'expression du coût total ($C_{s,total}$) du projet en fonction de la stratégie (s) retenue :

$$C_{s,total} = \begin{cases} C_{en} + C_A & si \quad s = 1 \\ C_{en} + C_A + C_B & si \quad s = 2 \\ C_{en} & si \quad s = 3 \end{cases}$$

Afin de procéder à l'analyse, nous identifions l'ensemble des niveaux de performance possibles du produit au final. Nous désignons par S cet ensemble avec $S = \{S_i\}$, $\text{Card}(S) = n$. Par exemple, nous pouvons établir une analyse sur la base de trois niveaux de performance possible $S = \{\text{bon}, \text{mauvais}, \text{neutre}\}$. Par extension, le résultat de l'étude pilote est décrit par des niveaux de résultat possible, nous appelons R l'ensemble des niveaux de résultat avec $R = \{R_j\}$, $\text{Card}(R) = m$. Un niveau de performance complémentaire est identifié pour désigner la situation où le projet est stoppé avant d'aboutir à un produit commercialisé, il correspond au cas où on ne peut statuer sur un niveau de performance réel, nous le désignons par performance_{inconnue}. Cet indicateur trouve son utilité à chaque fois que le décideur choisit d'arrêter le projet, soit dès le début de l'analyse (nœud décisionnel ND₁) soit à l'issue de l'étude pilote.

Associée à chacun des niveaux de performance de l'ensemble S , une taille de marché est identifiée. Plus le niveau de performance du produit est élevé, plus la taille du marché espérée est grande. Nous désignons par M_i la taille de marché associée à la performance S_i , performance observée à l'issue du développement complet (fin de l'étude pivotale, que celle-ci soit réalisée suivant la stratégie R&D tunnel ou R&D fractionnée). Cette valeur, exprimée en unités monétaires (M€), est calculée par le service marketing sur la base de données de performance estimées par le projet.

Les paramètres de chances de succès concernent deux types d'informations : les probabilités de succès du produit et les probabilités liées aux résultats possibles des études pilotes. Le premier type de probabilités caractérise les probabilités d'atteindre le niveau de performance S_i du produit. Pour chaque niveau S_i de performance possible du produit à la fin du développement, une probabilité p_{Bi} de l'atteindre est définie. De même, pour chaque niveau de résultat R_j de l'étude pilote, une probabilité de l'atteindre est définie par p_{Aj} . Notons que p_{Bi} correspond à la probabilité que le produit atteigne un niveau de performance S_i , cette probabilité s'applique aussi bien à la stratégie (1) qu'à la stratégie (2). Nous postulons, en effet, que le choix de l'une ou l'autre des stratégies de développement n'influence en rien sur la qualité du produit développé (ici caractéristique de la molécule) et donc sur son niveau de performance *in fine*. Les probabilités p_{Bi} sont des estimations *a priori* basées sur les retours d'expériences des projets passés et des études réalisées dans le secteur pharmaceutique sur les taux d'attrition des projets de développement de nouvelles entités chimiques (Lehman Brothers, 1997; Script, 2001).

Les résultats possibles identifiés, pour le produit ou pour l'étude pilote, traduisant l'exhaustivité des situations observables, nous obtenons la règle de conservation suivante :

$$\sum_{i \in S} p_{Bi} = 1 \qquad \sum_{j \in R} p_{Aj} = 1$$

La prédictivité de l'étude pilote (Tableau 1) permet d'exprimer la confiance que l'on a dans les résultats de l'étude pilote pour prédire les niveaux de performance du produit au final. Cette grandeur est exprimée dans une matrice en mettant en relation tous les résultats possibles de l'étude pilote avec les niveaux de performance possible du produit.

Niveau de performance après étude pivotale (B)	Résultat après étude pilote (A)			
	R_1		R_j	R_m
S_1	$IP_{AR1/BS1}$			$IP_{ARm/BS1}$
S_i	$IP_{AR1/BSi}$		$IP_{ARj/BSi}$	$IP_{ARm/BSi}$
S_n	$IP_{AR1/BSn}$		$IP_{ARj/BSn}$	$IP_{ARm/BSn}$

Avec $\sum \text{ligne} = 1$

Tableau 1. Indices de prédictivité de l'étude pilote

Le Tableau 1 indique la fréquence de réponse de l'étude pilote pour un résultat R_j , alors que le niveau de performance réel du produit constaté après l'étude pivotale a été S_i . Cette grandeur est désignée par $IP_{ARj/BSi}$. Ainsi, cet indicateur donne, pour une performance réelle mesurée dans l'étude pivotale, la répartition des réponses observée dans l'étude pilote. Ce type de tableau est souvent utilisé en analyse diagnostic, où il s'agit aussi de prévoir la survenue possible d'une situation sur laquelle on dispose de peu d'informations. Par exemple, la caractérisation d'une méthode de test de grossesse est effectuée grâce à ce type de tableau. Les états possibles de la femme qui utilise cette méthode de diagnostic sont "enceinte" ou "non enceinte". Les réponses possibles du test sont "détectée enceinte" et "détectée non enceinte".

4.2. INTERET D'UTILISER L'INDICE DE PREDICTIVITE

Il est important de noter que, dans l'absolu, quel que soit le résultat de l'étude pilote, la performance du produit au final peut prendre n'importe quelle valeur parmi l'ensemble S des performances possibles. Bien sûr, la plupart du temps une étude pilote dont les résultats sont "bons" laisse à penser que l'étude pivotale donnera les mêmes types de résultats (prédictivité proche de 1). Toutefois, si la prédictivité n'est pas totale (indice $\neq 1$), une étude pilote avec de bons résultats peut conduire à un produit de performance neutre, voire mauvais.

Et si l'étude pilote n'était pas si prédictive que ça ? Apparaissent alors deux situations où le décideur pourrait prendre une mauvaise décision :

-cas où l'étude pilote livre de "mauvais" résultats, alors que le produit était en réalité "bon". Cette erreur entraîne à tort l'arrêt du projet ;

-cas où l'étude pilote livre de "bons" résultats, alors que la performance du produit est en fait "mauvaise", on assiste alors à la poursuite du développement à tort.

A tout prendre, la deuxième erreur est moins grave, mais dans les deux cas où la qualité de l'information additionnelle dans le processus n'est pas bonne, la solution "R&D tunnel" est préférable, car elle fait perdre moins de temps et, il est vrai, ne donne pas l'illusion de la flexibilité.

On perçoit ici tout l'intérêt d'introduire un indice de prédictivité entre les deux études. Il permet de mesurer le niveau de risque d'une prise de décision à tort.

4.3. CALCUL DES PROBABILITES CONDITIONNELLES

L'évaluation de la branche "R&D fractionnée", encore désignée par stratégie (2), nécessite de déterminer les chances d'obtenir chacun des niveaux de performance en fonction des niveaux de résultat obtenus à l'issue de l'étude pilote. Sur la base des indices de prédictivité et des probabilités de succès *a priori*, le théorème de Bayes propose ici un calcul *a posteriori* des probabilités conditionnelles que l'étude pivotale donne un niveau de performance S_i sachant que l'étude pilote a donné un résultat R_j . Nous désignons cette probabilité par $P(B_i/A_j) = p_{Bi/Aj}$.

$$P(B_i / A_j) = \frac{P(A_j / B_i) * P(B_i)}{P(A_j)}$$

Avec : $P(B_i)$, la probabilité, déterminée *a priori*, de succès total d'avoir un niveau de performance S_i ;

$P(A_j)$, la probabilité d'obtenir le niveau de résultat R_j dans l'étude pilote ;

$P(A_j/B_i)$, la probabilité, dite *a posteriori*, de l'événement B_i , calculée après une information intermédiaire A_j . Elle désigne la probabilité d'obtenir un résultat R_j , à l'issue de l'étude pilote, sachant que l'étude pivotale conduit à une performance S_i .

Cette dernière probabilité n'est autre que l'indice de prédictivité présenté plus haut. On obtient ainsi $P(A_j/B_i) = IP_{ARj/BSi} = IP_{Aj/Bi}$. La Figure 6 présente l'affectation des probabilités conditionnelles sur les branches de l'arbre de notre modèle. Selon les règles présentées par Marmuse (1992), la somme des probabilités des différents états de la nature (résultats des études) doit être égale à 1. En effet, dans un arbre de scénarios ou de décision, le champ des possibles étant entièrement couvert, on obtient ainsi l'équation ci-dessous :

$$\sum_{i \in S} p_{Bi/Aj} = 1, \forall j \in R$$

Figure 6. *Arbre des scénarios et probabilités conditionnelles*

4.4. CALCUL DES PAYOFF

Le payoff de chaque branche de l'arbre doit être calculé de manière spécifique. Celui-ci dépend du niveau de marché (exprimé en unités monétaires) et des coûts de développement.

$$\text{Payoff}_{k,i} = M_i + C_{k,\text{total}}, \text{ avec } C_{k,\text{total}} < 0$$

-Un calcul particulier doit être effectué pour chaque stratégie retenue. Nous désignerons par $\text{Payoff}_{k,i}$, le payoff relatif à la branche de l'arbre conduisant à un niveau de performance S_i suivant la stratégie k , $k \in \{1,2,3\}$.

4.5. CALCUL DES VALEURS SEQUENTIELLES

A chaque nœud de l'arbre, une valeur est calculée afin d'indiquer les gains potentiels espérés par le sous-arbre associé. Le mécanisme de calcul est différent suivant que l'on s'intéresse à un nœud de décision ou à un nœud de chance. Le calcul pour un nœud de chance utilise la méthode de l'espérance mathématique des gains. Alors que pour un nœud de décision, on va chercher à maximiser les gains donc

retenir, parmi les sous-arbres, celui qui ramène la valeur maximale et l'affecter au nœud analysé.

La stratégie (1), basée sur le principe d'irréversibilité de la décision, est valorisée de manière traditionnelle selon la méthode classique de calcul de la Valeur Nette (voir équation [1]). On obtiendra une « VN myope ». Elle correspond à la situation où le décideur s'interdit de remettre en cause sa décision. Tout se passe comme s'il ne souhaitait pas voir ou analyser, à mi-parcours, les résultats intermédiaires et prendre les décisions qui s'imposeraient.

$$VN = \sum_{i \in S} p_{Bi} * \text{Payoff}_{1,i} \quad \text{Equation [1]}$$

Les nœuds, désignés par NC₃, NC₄ et NC₅ dans l'arbre présenté dans la Figure 5, utilisent une formule de calcul similaire en remplaçant Payoff_{1,i} par Payoff_{2,i}.

La stratégie (2) a pour objectif de tenir compte de la réversibilité de la décision à l'issue de l'étude pilote. La détermination des gains espérés pour le nœud de chance NC₂ doit être différente. Pour cela, l'évaluation de cette branche de l'arbre est effectuée grâce au calcul de la valeur nette séquentielle (VNS), dont la formule est présentée dans l'Equation [2SEQ].

$$VNS = \sum_{j \in R} p_{Aj} * \text{Max} \left[\sum_{i \in S} (p_{Bi/Aj} * \text{Payoff}_{2,i}); \text{Payoff}_{\text{Nogo},j} \right] \quad \text{Equation [2]}$$

Ainsi, chaque branche de l'arbre issue du nœud ND₁ porte une valeur :

- la branche "R&D tunnel", la valeur VN (Equation [SEQ])
- la branche "R&D fractionnée", la valeur VNS (Equation [2SEQ])

Au contraire de la valeur nette classique (VN), cette formule incorpore une maximisation des gains, en fonction des résultats de l'étude A, sur la base de la prédictivité de l'étude pilote A par rapport à l'étude pivotale B. Chaque branche est pondérée de la probabilité d'apparition de son scénario respectif. La Valeur Nette Séquentielle (VNS), contrairement à la VN, prend ainsi en compte la réversibilité des décisions et augmente la valeur du projet grâce à la flexibilité du plan de développement qui peut être stoppé à tout moment. La valeur du projet, suivant ce scénario ou branche de l'arbre, est rehaussée de la flexibilité apportée par l'étude pilote et le jalon décisionnel associé. La valeur de la flexibilité correspond à la maximisation des Payoffs pondérée à chaque nœud de décision.

L'évaluation du modèle suivant la VNS permet d'aider le décideur dans ses choix en posant l'hypothèse que ses préférences sont guidées par un souci de

systématiquement maximiser la valeur de son projet. Or, nous l'avons vu précédemment, les décisions prises portent également un risque de conclure à tort. Cela suppose une autre méthode de valorisation des branches de l'arbre.

4.6. LE CRITERE DES COÛTS D'OPPORTUNITÉ (CRITERE DE MINIMAX APPLIQUE EN AVENIR PROBABILISABLE)

Nous proposons d'évaluer ce même modèle suivant la préoccupation des coûts d'opportunité. Ainsi, comme nous l'avons proposé dans le cas des valeurs nettes séquentielles, nous déterminons pour chaque scénario un Coût d'Opportunité Séquentiel (COS). Chaque décision porte donc un risque de conclure à tort qui est caractérisé par un coût d'opportunité :

- de choisir la stratégie (1) "R&D tunnel" : $COS_{R\&D\ tunnel}$;
- de choisir la stratégie (2) "R&D fractionnée" : COS_A ;
- de décider de ne rien faire, ou stratégie (3) : COS_{Nogo} .

Le coût d'opportunité COS_A est obtenu par consolidation des coûts d'opportunité des décisions ultérieures dans l'arbre :

-de faire l'étude pivotale B, sachant que l'étude pilote A a donné les résultats R_i : COS_{B/A_i}

-de ne pas faire l'étude pivotale, sachant que l'étude pilote a livré les résultats R_i : COS_{nonB/A_i}

Le calcul du coût d'opportunité séquentiel lié à la décision de développement du médicament suivant la stratégie "R&D tunnel" est obtenu par :

$$COS_{R\&D\ tunnel} = \text{Min}[abs(CO_{R\&D\ tunnel}); abs(CO_{R\&D\ fractionné})] \quad \text{Equation [3]}$$

avec

$$CO_{R\&D\ tunnel} = \sum_{i \in S} p_{Bi} * (Payoff_{1,i} - (\text{Max}[Payoff_{1,i}; Payoff_{Nogo}]))$$

$$CO_{Nogo} = COS_{Nogo} = \sum_{i \in S} p_{Bi} * (Payoff_{Nogo} - (\text{Max}[Payoff_{1,i}; Payoff_{Nogo}]))$$

Le coût d'opportunité séquentiel de la stratégie "R&D fractionnée" est obtenu par :

$$COS_A = \sum_{j \in R} p_{Aj} * COS_{Aj} \quad \text{Equation [4]}$$

avec

$$COS_{Aj} = \text{Min}[abs(CO_{B/A_j}); abs(CO_{Nogo/A_j})]$$

$$CO_{B/A_j} = \sum_{i \in S} p_{Bi/A_j} * (Payoff_{Bi/A_j} - (\text{Max}[Payoff_{Bi/A_j}; Payoff_{nogo/A_j}]))$$

$$CO_{nogo/A_j} = CO_{non B/A_j} = \sum_{i \in S} p_{Bi/A_j} * (Payoff_{nogo/A_j} - (\text{Max}[Payoff_{Bi/A_j}; Payoff_{nogo/A_j}]))$$

4.7. UTILISATION DE CES RESULTATS

Ainsi, à chaque nœud de décision de l'arbre, qui correspond à un jalon décisionnel du projet, le décideur dispose de deux valeurs qui sont respectivement :

- la valeur nette séquentielle ;
- le coût d'opportunité séquentiel.

D'un côté, le coût d'opportunité lui permet de mesurer le risque d'une mauvaise décision, de l'autre la valeur nette séquentielle est caractéristique du gain qu'il peut espérer pour son projet. Une valeur élevée de la valeur nette séquentielle sera représentative d'un espoir de gain important. Une valeur du coût d'opportunité séquentiel faiblement négatif indiquera un niveau de risque faible, le risque de conclure à tort est faible et génèrerait une perte faible. L'analyse conjointe de ces deux valeurs lui permet de se positionner et de guider sa réflexion dans la prise de décision. Toutefois, l'utilisation privilégiée de l'une ou l'autre dépend de l'attitude du décideur au regard de sa prise de risque. S'il souhaite minimiser son risque, dans ce cas la valeur de coût d'opportunité revêtira une importance accrue par rapport à la valeur séquentielle et inversement.

Grâce à ces valeurs, il a la possibilité de choisir l'alternative de développement qui correspond le mieux à sa politique de développement. Dans tous les cas, lorsqu'il aura établi sa préférence (par exemple prédominance à la maximisation des gains) et que, par voie de conséquence, la décision optimale sous cette hypothèse sera identifiée, le modèle lui donnera l'information du niveau de risque qu'il prend par l'observation du coût d'opportunité lié à sa décision. Le même raisonnement peut être appliqué de manière inverse.

Nous avons vu que la réalisation d'une étude pilote intermédiaire permet de rendre plus flexible (réversible) la décision de poursuite (minimisation du risque de conclure à tort rehaussant la valeur du projet par la flexibilité induite). Il convient de vérifier aussi les hypothèses sous lesquelles la stratégie R&D fractionnée est à privilégier. Nous établirons, pour cela, une analyse de sensibilité du modèle dans le paragraphe 6.

4.8. INSTRUMENTATION

Le modèle a été développé sur le tableur Microsoft Excel. Il comprend une interface de saisie de l'ensemble des données et un module de calcul des probabilités conditionnelles, valeurs nettes et coûts d'opportunités. La résolution et l'analyse du modèle sont effectuées grâce au module Precision-Tree™ qui est un « add-on » de Microsoft Excel™. Precision-Tree™ intègre des fonctionnalités graphiques de modélisation des arbres de décision, mais également un moteur de simulation de type Monte Carlo.

5. Application numérique

Ce modèle a été appliqué à différents projets du secteur pharmaceutique et biotechnologique. Nous reproduisons ici les résultats obtenus sur un projet.

Le projet étudié est un projet de développement d'un traitement anticancéreux.

Il arrive en fin de phase II, les coûts déjà dépensés s'élèvent à 80 M€. Les décideurs hésitent entre se lancer directement dans des études de phase III (coût estimé à 400 M€) ou bien effectuer une étude pilote (coût estimé à 50 M€) pour vérifier leurs hypothèses.

L'exemple traité s'appuie sur deux niveaux de performance possible du produit développé ; $S = \{\text{bon, mauvais}\}$. Les estimations effectuées par le marketing indiquent que suivant le niveau de performance du produit, la société pourrait espérer un niveau de marché de 5 000 M€ si les résultats sont bons et seulement 100 M€ si les résultats sont mauvais. Les niveaux de performance correspondent à une cotation des experts du développement relativement à la performance intrinsèque du produit, mais aussi relativement à ses concurrents. Ils estiment les chances de succès (bonne performance du produit) à environ 5 %.

Les indices de prédictivité de l'étude pilote sont présentés dans le Tableau 2.

Performance après étude pivotale B	Résultat après étude pilote	
	Bon	Neutre
Bon	0.85	0.15
Mauvais	0.1	0.9

Tableau 2. Indices de prédictivité

L'analyse des données permet de construire l'arbre présenté Figure 7.

Figure 7. Arbre des décisions

Nous reproduisons (Figure 8SEQ) les résultats obtenus sur l'arbre des décisions avec $p(A_{\text{bon}}) = p(B_{\text{bon}}) * p(A_{\text{bon}}/B_{\text{bon}}) + P(B_{\text{mauvais}}) * p(A_{\text{bon}}/B_{\text{mauvais}}) = 13,75\%$. Les valeurs positionnées à chaque nœud dans l'arbre représentent respectivement la valeur nette séquentielle et le coût d'opportunité séquentiel.

Figure 8. Valeurs séquentielles

Notons, par exemple, que le décideur a tout intérêt, dans cette situation, à retenir la stratégie "R&D fractionnée". En effet, cette décision lui permet conjointement de maximiser ses espoirs de gain (+37 contre -135 pour la stratégie R&D_{tunnel} et -80 pour la stratégie Nogo) et de minimiser ses regrets (-63 contre -285 et -230).

Le fait que le projet puisse être arrêté à l'issue de l'étude pilote est pris en compte dans la VNS et non dans la VN qui considère, elle, que le projet va à son terme coûte que coûte. La VN ne rémunère pas la possibilité que le décideur a de décider d'arrêter le projet et donc de limiter les coûts non rentables. Ainsi, l'étude pilote rehausse la valeur du projet de 172 M€, la valeur générée par la réalisation de l'étude pilote est donc ici de 122 M€.

L'analyse effectuée avec les coûts d'opportunité conduit à la même décision. En effet, c'est la stratégie "R&D fractionnée" qui permet de minimiser les risques de conclure à tort, 63 M€ contre 285 et 230 M€ pour respectivement les stratégies "R&D tunnel" ou "Ne rien faire". Ainsi, on peut exprimer que choisir la stratégie $R\&D_{\text{tunnel}}$ à tort entraînerait une espérance de perte de 285 M€ par rapport à la meilleure stratégie.

6. Analyse de sensibilité

Du fait de nombreux facteurs d'incertitude sur les estimations, nous proposons d'étudier la sensibilité du modèle et des décisions sous-jacentes sous des hypothèses variables. Nous avons, sur la base de l'application numérique présentée ci-dessus, réalisé une analyse de sensibilité.

L'analyse de sensibilité est une procédure de calcul utilisée pour estimer les effets de changements des données d'entrée sur le ou les résultats d'un modèle numérique (Jovanovic, 1999). Cette approche est fréquemment utilisée dans les modèles de décision d'investissement. Par exemple, Maher *et al.* (1974) utilise cette approche pour évaluer facilement l'impact de divers niveaux d'effort de travaux de recherche sur la valeur du programme global de recherche exploratoire.

Dans la pratique, ce type d'analyse est généralement réduite à des techniques déterministes basées sur la variation d'un paramètre à la fois (one factor-at-a-time) ou des analyses de scénarios permettant de faire varier plusieurs paramètres simultanément (Van Groenendaal, 1998). Les paramètres d'entrée sont alors décrits sous la forme d'une distribution de valeurs possibles, généralement une valeur minimum et une valeur maximum sont identifiées autour de la valeur de référence (base value).

Une première analyse "one factor-at-a-time" a permis de dégager les paramètres du modèle les plus influents. C'est sur la base de ces seuls paramètres que nous avons établi une analyse de sensibilité "two factors-at-a-time" pour déterminer les effets cumulés possibles de plusieurs paramètres. Le but de cette analyse est d'établir les limites de validité du modèle. La pertinence de la question est "Dans quelles situations doit-on privilégier une des trois options qui s'offrent au décideur ?".

Les résultats de l'analyse de sensibilité sont illustrés par une cartographie de ces trois situations en fonction des données d'entrée du modèle pris deux à deux dans une variabilité définie par les minimum et maximum tel qu'ici proposés :

- les coûts restant à encourir (étude C_B) : minimum = - 700, maximum= - 50 ;
- le marché (niveau de performance M_j) : minimum = 500 maximum= 15000 ;
- la probabilité de succès *in fine* (P_{Bj}) : minimum = 1 % maximum= 99 % ;
- la prédictivité de l'étude pilote ($IP_{Ai/Bj}$) : minimum = 1 % maximum= 99 %.

Cette analyse permet de conclure que le choix de l'option "R&D fractionnée" est pertinent lorsque :

- la dimension du marché est faible ;
 - les coûts restant à encourir sont élevés (SEQ 10) ;
 - la probabilité de succès totale du projet est faible (SEQ10 & FigureSEQ11) ;
- Et ce, d'autant plus que la prédictivité de l'étude est faible (FigureSEQ11).

Au total, l'analyse montre que ce modèle est pertinent lorsque le projet est incertain, précoce et qu'il est en limite de rentabilité. Il n'y a pas d'intérêt d'appliquer ce modèle dans les autres cas.

Figure 10. Choix d'une meilleure stratégie en fonction du niveau de performance et de la probabilité de succès totale

Figure 11. *Choix d'une meilleure stratégie en fonction de la probabilité de succès totale et de l'indice de prédictivité*

7. Conclusion

Nous avons proposé, dans cet article, un modèle d'évaluation de stratégies de développement de projets fortement incertains que sont les projets R&D. L'application présentée relève du développement biotechnologique. Ce modèle prend en compte les spécificités des projets de ce secteur pour assurer une évaluation plus juste de la valeur de ces produits et permettre de choisir une stratégie de développement optimale.

Le modèle, basé sur des analyses *a priori* (des probabilités et estimations) et pré-postérieure (indices de prédictivité des études) permet d'orienter le choix d'un décideur pris dans un dilemme de poursuite de développement en situation très incertaine. Tout décideur dans ce cas a, en effet, le choix entre trois options, décrites dans la théorie des jeux comme s'arrêter de jouer tout de suite, acheter une information complémentaire pour statuer sur la poursuite du jeu plus tard ou décider tout de suite de continuer à jouer. Dans le cas des projets en développement, nous avons défini le jeu avec les seuls paramètres des coûts encourus (mise déjà jouée), des coûts de développement restant à encourir (prochaine mise), du marché (les gains potentiels), la probabilité de succès du projet (le hasard du jeu) et enfin la prédictivité des études potentiellement achetable. En outre, le décideur peut avoir un goût pour le risque : il choisira alors de maximiser ses gains par le biais des valeurs nettes séquentielles proposées par le modèle, tandis qu'une aversion pour le risque lui fera retenir les coûts d'opportunité, représentatifs des décisions prises à tort minimisant ses pertes. Le modèle indique la conduite à tenir en fonction de ces paramètres.

La plupart des modèles identifiés dans la littérature ou auprès des praticiens de l'évaluation sont adaptés aux situations relativement certaines c'est-à-dire pour des projets dont l'issue est facilement prévisible (chances de succès importantes) et où l'incertitude sur les données manipulées est faible. Une analyse de sensibilité sur les inputs du modèle proposé nous a permis de préciser le champ d'application privilégié de notre modèle. Il en ressort que le modèle est particulièrement pertinent dès lors que les probabilités de succès sont faibles (voire très faibles), les marchés réduits et les coûts à encourir pour le développement sont importants. Ainsi, contrairement aux modèles classiques, notre approche s'applique parfaitement à des projets précoces (phases amont, avant-projet) comme à des projets fortement incertains tels ceux des secteurs pharmaceutiques ou biotechnologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Allaz B., L'apport de la théorie des options à l'évaluation des projets d'investissement, *Revue du Financier*, n° 74, mars-avril, 1990, pp. 28-32.
- Baker N., Freeland J., Recent advances in R&D benefit measurement and project selection methods, *Management Science*, 21:10, pp.1164-1175, 1975
- Bode-Greuel K., Financial project evaluation and risk analysis in pharmaceutical development, *Script Reports, Richmond Hill rise Ed PJB publications ltd* , 1997.
- Bougaret, S., Gourc D., Lacoste G., Ruiz J.M., Analyse des risques liés à la performance des projets à rentabilité contrôlée vue sous l'angle d'une approche financière. *Actes du 3^{ème} Congrès International de Génie Industriel*, 2000, pp 97-108, *Presses Internationales Polytechnique*, Montréal.
- Bougaret, S., Prise en compte de l'incertitude dans la valorisation des projets de R&D pharmaceutique : la valeur de l'information nouvelle. Thèse de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, 8 novembre 2002, Albi.
- Costello D., A practical approach to R&D project selection, *Technological forecasting and social change*, 23, pp. 353-368, 1983.
- Cutting Edge, Pharmaceutical marketing speciality products displace blockbusters as strategy of choice, Cutting Edge information report, Ed. Cutting Edge, Durham USA, 2003.
- Danila N., Strategic evaluation and selection of R&D projects, *R&D Management*, 19:1, pp. 47-62, 1989.
- Davy M.F., Economic evaluation of research projects - a procedure, *AACE Transactions*, pp. L.2.1-L.2.4, 1983.
- Di Masi J., R&D efficiency savings viewed by tufts, *Market letter*, September 23, 2002.
- Dixit, A.K., Pindyck R.S., The options approach to capital investment. *Harvard business Review*, May June 1995, pp. 105-115.

- Doctor R.N., Newton D.P., Pearson A., Managing uncertainty in research and development, *Technovation*, 21, pp. 79-90, 2001.
- ECOSIP, *Pilotage de projets et d'entreprise*. Ouvrage collectif sous la direction de V. Giard et C. Midler, Economica, Paris, 1991.
- Fraix, J., *Manuel d'évaluation des projets d'industriels*. Editions De Boeck Wesmaels, Paris, 1995.
- Fumey M., Méthode d'Evaluation des Risques Agrégés : application aux choix des investissements de renouvellement d'installations, Thèse, Institut National Polytechnique de Toulouse, Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2001.
- Galesne, A., Choix des investissements dans l'entreprise, *CEREFIA*, Rennes, 1996.
- Ghasemzadeh F., Archer N.P., Project portfolio selection through decision support, *Decision Support Systems*, 29, pp. 73-88, 2000.
- Gourc, D., L'organisation générale des projets pharmaceutiques, *La Cible*, n°81, 2000, pp 9-13, ISSN 0752 5214, Paris.
- Gourc, D., Bougaret S., Lacoste G., Le management de l'incertitude dans les projets de conception de nouveaux produits : une approche originale basée sur la spéculation menace / opportunité", *Revue Internationale de Gestion et Management de Projets*, Vol III, n° 2, 2001, ISSN 1192-9480.
- Guerrien, B., La théorie des jeux, *Economica*, 1995.
- Hertz D.B., Risk in capital investment, *Harvard Business Review*, pp. 95-106, 1964.
- Hespos R.F., Strassmann P.A., Stochastic decision trees for the analysis of investment decisions, *Management Science*, vol. 11, n° 10, August, 1965, pp. B-244 B-259.
- Jacob, W.F. and Kwak Y.H.,. In search of innovative techniques to evaluate pharmaceutical R&D projects. *Technovation*, 23, 2003, pp. 291-296.
- Jovanovic P., Application of sensitivity analysis in investment project evaluation under uncertainty and risk, *International Journal of Project Management*, 17, No 4, 1999, pp. 217-222.
- Kulatilaka, N., Real options in Capital investment. *New York Preager Edition*, 1995.
- Lehman Brothers, Expectations of R&D returns raised by access to enabling technologies. Building value from innovation, *Rapport Lehman Brothers*, 1997.
- Lutz, F., The theory of investment of the firm, *Princeton University Press*, 1951.
- Maher P.M. and Rubenstein A. H., Factors affecting adoption of a quantitative method for R&D project selection, *Management Science*, Vol. 21, No 2, 1974, pp. 119-129.
- Margerin, J. et Ausset G., Choix des investissements. *Les éditions d'organisation*, 2^{ème} édition, Paris, 1986.
- Marmuse, C., Les aides à la décision : techniques quantitatives de gestion. *Edition Nathan*. Paris, 1992.

- Ollila, J., Real options in pharmaceutical R&D. Master thesis of University of technology department of industrial Engineering and Management, Helsinki, 2000.
- Pindyck R.S., Irreversibility, Uncertainty and Investment, *Journal of Economic Literature*, vol XXIX, 1991, p. 1110-1148.
- Schwartz L., Vertinsky I., Multi-attribute investment decisions: a study of R&D project selection, *Management Science*, 24:3, 1977, pp. 285-301.
- Script, New benchmarking tool for research & development, *Script Reports*, n. 2599, 2001.
- Thépot. J., Gestion et théorie des jeux, *Collection FNEGE*, 1998.
- Trigeorgis, L., Real options in capital investment models : strategies and applications. *Ed Praeger*, 1994.
- Van Groenendaal Willem JH., Estimating NPV variability for deterministic models, *European Journal of Operational Research*, 107, 1998, pp. 202-213.
- Vuillod, M., La rentabilité des investissements : prévoir pour décider. *Les éditions Foucher*, Toulouse, 1993.
- Zopounidis C., Multicriteria decision aid in financial management, *European Journal of Operational Research*, 119, 1999, pp. 404-415.