



Déterminants du profit d'une firme suite à l'innovation d'un antibiotique

Mémoire

Pierre-Alexandre Caron

Maîtrise en économie
Maître ès arts (M.A.)

Québec, Canada

© Pierre-Alexandre Caron, 2015

Résumé

Dans un contexte où la résistance bactérienne est directement liée à l'efficacité de traitement des antibiotiques, ce mémoire compare les déterminants du profit d'une firme suite à l'innovation d'un antibiotique d'un premier cas où la firme possède un réservoir d'efficacité de traitement différent de ses concurrents et d'un second cas où le réservoir d'efficacité est conjointement exploité par la firme innovatrice et ses concurrents. Dans le premier cas, la firme attribue une valeur implicite positive à son propre réservoir d'efficacité et une valeur implicite négative au réservoir concurrent. Dans le second cas, la firme innovatrice doit accorder une valeur implicite positive au réservoir partagé. Elle doit par contre escompter davantage les revenus futurs de l'exploitation de ce réservoir commun comparativement au premier cas où elle possède son propre réservoir.

Table des matières

Résumé	iii
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Remerciements	xi
Introduction	1
1 Revue de littérature	3
1.1 Analyse normative	3
1.2 Analyse positive	5
2 Modèle	11
2.1 Biologie	11
2.2 Aperçu du modèle bio-économique	12
2.3 Nouvelle classe d'antibiotiques	13
2.4 Antibiotique analogue	23
3 Extensions possibles du modèle	29
Conclusion	33
Bibliographie	37

Liste des figures

2.1	Modèle SIS	11
2.2	Demande inverse de l'antibiotique A	16
2.3	Demande inverse de l'antibiotique C	17
2.4	Demande inverse de l'antibiotique A avec équilibre pour l'industrie C	18

«Les bonnes questions ne se
satisfont pas de réponses faciles.»

Paul Samuelson

Remerciements

La grande majorité de mes remerciements vont à mon directeur de recherche, le Professeur Markus Herrmann, sans qui ce mémoire n'aurait été qu'un projet sans suite. Je partage donc avec lui l'ensemble des quelques mérites de ce mémoire. Je le remercie particulièrement pour sa présence constante, ses talents de pédagogue et sa patience. Je veux également remercier ma famille qui a dû endurer mon anxiété d'étudiant à la maîtrise depuis plus d'un an. Je ne sais pas comment vous avez fait. Merci aussi à mes amis proches qui ont dû écouter mon charabia sur la résistance batérienne sans broncher et sans soupirer. Un merci spécial à tous mes collègues, particulièrement messieurs Sébastien Pagé et Marc-Antoine Rioux, pour leur support indéfectible et pour les réponses qu'ils ont pu amener à mes nombreux questionnements. Un énorme merci à la Banque nationale qui a financé la quasi totalité de ma maîtrise sur laquelle j'ai pu mettre toutes mes énergies plutôt que de travailler. Finalement, merci au Québec, ma nation, pour le financement de mes études et le soutien qui me fut toujours apporté.

Voilà, en espérant pouvoir vous rendre la pareille un jour.

Introduction

La perte d'efficacité des antibiotiques est un problème auquel nos sociétés modernes sont confrontées. L'apparition de bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques différents rend la médecine moderne inefficace contre plusieurs infections facilement traitables auparavant (Laxminarayan et Brown, 2001). La perte d'efficacité de traitement des antibiotiques est directement causée par l'augmentation de la résistance bactérienne, les deux phénomènes sont les deux faces d'une même pièce. Déjà en 1945, Alexander Fleming, l'inventeur de la pénicilline, mettait en garde l'humanité contre la résistance bactérienne dans son discours d'obtention du Prix Nobel¹. La résistance bactérienne est naturelle et augmente avec l'utilisation des antibiotiques. Un facteur expliquant la montée de la résistance bactérienne est la sélection naturelle². Le concept veut que dans un groupe de bactéries, certaines soient susceptibles à l'antibiotique et d'autres résistantes. En éliminant sans cesse les bactéries susceptibles, il ne reste éventuellement que des bactéries résistantes dans le système infectieux et l'antibiotique en question devient obsolète. Cette sélection naturelle peut donc mener à l'épuisement de l'efficacité de traitement d'un antibiotique. Les antibiotiques possèdent ainsi un «réservoir» d'efficacité de traitement.

Historiquement, le problème de la perte d'efficacité de traitement des antibiotiques était pallié par l'innovation de nouvelles classes d'antibiotiques et de nouveaux antibiotiques appartenant à des classes déjà existantes (ci-après «antibiotique analogue»). Coates et collab. (2011) et Becker et collab. (2006) suggèrent que la recherche et développement (ci-après «R&D») de nouvelles classes est très difficile, coûteuse et même impossible. Généralement, chaque classe d'antibiotique possède son propre réservoir d'efficacité de traitement. Chacune de ces classes est composée de plusieurs antibiotiques dont l'utilisation de n'importe quel antibiotique analogue influence le réservoir d'efficacité commun de toute la classe. De plus, par opposition à la difficulté de développer de nouvelles classes et donc de nouveaux réservoirs d'efficacité de traitement, la R&D pour des antibiotiques analogues est jugée plus facile et moins coûteuse. Plusieurs firmes pharmaceutiques continuent ainsi de développer des antibiotiques analogues. Dans ce contexte, il devient intéressant d'étudier le choix d'une firme pharmaceutique entre la R&D d'une nouvelle classe d'antibiotiques ou d'un antibiotique analogue.

1. Alexander Fleming's Nobel Lecture, p.93, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf

2. Deux autres facteurs influençant la résistance bactérienne sont également connus. Ces facteurs sont, par contre, apparus à des mutations biologiques difficilement modélisables.

Le rôle de l'économiste est de cerner les incitatifs à l'exploitation d'un antibiotique. Il considère que le réservoir d'efficacité de traitement est une ressource naturelle dont l'exploitation peut être modélisée comme celle d'une mine ou d'une ressource halieutique, par exemple. L'économiste considère aussi les coûts de production, la demande des antibiotiques ainsi que la structure du marché comme déterminants de l'exploitation. L'économiste propose également des mécanismes de correction du marché si l'exploitation qui en résulte n'est pas socialement optimale.

Dans ce mémoire, nous nous concentrons sur les déterminants du profit d'une firme pharmaceutique provenant de la vente d'un antibiotique selon le type d'antibiotique développé par la firme. Deux options d'antibiotiques s'offrent à la firme : A) une nouvelle classe d'antibiotique ou B) un antibiotique analogue. Le modèle théorique que nous proposons se concentre sur trois composantes : la demande, la structure de marché et la résistance bactérienne. Ce mémoire considère aussi les trois étapes de la vie d'un antibiotique breveté. La première étape du modèle est caractérisée par une activité de R&D au résultat incertain. À la deuxième étape, si la R&D a réussi, la firme dispose d'un brevet lui octroyant un monopole sur la production de son antibiotique. À la troisième et dernière étape, le brevet est expiré et la firme entre dans une phase de concurrence avec une industrie produisant un antibiotique générique de la marque connue.

Nous concluons que dans le cas où la firme développe une nouvelle classe d'antibiotiques, elle devrait associer à l'utilisation de son propre réservoir d'efficacité de traitement un coût d'opportunité et ainsi accorder une valeur implicite positive à son réservoir. La firme devrait, au contraire, accorder une valeur implicite négative aux potentiels réservoirs d'efficacité exploités par ses concurrents. Cette valeur est négative car le réservoir concurrent exerce une pression négative sur les profits de la firme innovatrice. Dans le cas où la firme développe un antibiotique analogue, nous concluons que l'exploitation, à la fois par la firme innovatrice et des compétiteurs, d'un réservoir commun d'efficacité de traitement implique un coût d'opportunité aux yeux de la firme et par conséquent la valeur implicite accordée au réservoir par la firme innovatrice devrait être positive. La firme innovatrice devrait par contre escompter davantage les revenus futurs de l'exploitation de ce réservoir commun comparativement au premier cas où elle possède son propre réservoir.

La suite du mémoire est composée d'une revue de la littérature (chapitre 1), d'une modélisation de la deuxième étape de la vie d'un antibiotique pour les options A (exploitation d'une nouvelle classe d'antibiotiques) et B (exploitation d'un antibiotique analogue), étape la plus importante, où la firme maximise son profit sous contrainte de l'évolution du réservoir d'efficacité de traitement suite au développement d'un antibiotique (chapitre 2) et d'extensions proposées au modèle présenté (chapitre 3).

Chapitre 1

Revue de littérature

La perte d'efficacité de traitement des antibiotiques suite à leur utilisation a mené plusieurs chercheurs à s'interroger sur la manière dont sont gérés ces réservoirs d'efficacité. Le problème a d'abord été considéré être uniquement de nature épidémiologique.

Par la suite, des économistes ont considéré le problème et conclu que la résistance bactérienne peut être modélisée comme une ressource naturelle où la qualité de cette ressource décroît avec l'usage des antibiotiques. Les articles sélectionnés dans cette revue de littérature se distinguent selon deux types d'analyse. Nous proposons d'abord des articles appartenant à l'analyse normative de la résistance bactérienne et proposons ensuite des articles appartenant à l'analyse positive.¹

1.1 Analyse normative

L'article de Laxminarayan et Brown (2001) est le premier à définir le modèle bio-économique aujourd'hui utilisé dans la plupart des recherches économiques sur la résistance bactérienne, incluant la nôtre. Les auteurs cherchent à modéliser l'usage optimal de deux antibiotiques d'un point de vue social. Ils émettent les hypothèses voulant que deux antibiotiques possèdent chacun leur propre réservoir d'efficacité et peuvent être utilisés pour traiter la même infection. Les deux antibiotiques se distinguent par la vitesse à laquelle leur réservoir d'efficacité respectif s'épuise lors de leur utilisation. Un antibiotique possédant une qualité intrinsèque supérieure à un autre épuisera plus rapidement le réservoir d'efficacité de traitement puisque chaque utilisation éliminera plus de bactéries susceptibles laissant par conséquent plus de place aux bactéries résistantes. Laxminarayan et Brown modélisent la résistance bactérienne comme une ressource naturelle non-renouvelable.

La modélisation épidémiologique sur laquelle le modèle bio-économique s'appuie montre la dynamique entre deux variables-clés du modèle : le stock d'infection qui représente le nombre de patients infectés et le stock d'efficacité de l'antibiotique, directement corrélé à la résistance bactérienne². La

1. Le lecteur intéressé peut également se référer à la revue de littérature écrite par Herrmann et Laxminarayan (2010).

2. Une partie du modèle est présentée plus en détails au début du chapitre 3.

société accorde une valeur sociale négative au stock d'infection et une valeur positive au stock d'efficacité.

Le modèle bio-économique tient compte de coûts économiques absents dans l'analyse épidémiologique. Les conclusions économiques divergent donc des conclusions de l'analyse épidémiologique. Le modèle épidémiologique conclut à une utilisation simultanée et dans une proportion égale des deux antibiotiques. Alors que dans un contexte où les coûts de productions sont égaux, Laxminarayan et Brown concluent que si un antibiotique est plus efficace que l'autre, c'est-à-dire que le niveau de son réservoir d'efficacité est plus élevé que l'autre, l'antibiotique le plus efficace devrait être exclusivement utilisé jusqu'à ce que les deux antibiotiques aient le même niveau d'efficacité. Lorsque ce point est atteint, il devient optimal d'utiliser les deux médicaments simultanément dans une proportion inverse à la vitesse de détérioration de leur efficacité.

Tout modèle théorique repose sur des hypothèses plus ou moins fortes qui peuvent affecter de manière importante les conclusions du modèle. Une hypothèse de Laxminarayan et Brown (2001) mérite ainsi d'être discutée. Celle-ci est la non-renouvelabilité de l'efficacité de traitement ou bien la croissance irréversible de la résistance bactérienne. La non-renouvelabilité de l'efficacité implique l'absence de coût biologique à la résistance pour la bactérie résistante, appelé *fitness cost*. Wilen et Msangi (2003) discute plus en détails du *fitness cost*.

Wilen et Msangi (2003) s'appuient donc sur l'article de Laxminarayan et Brown (2001) qui modélisent l'usage optimal de deux antibiotiques. La différence entre les deux modèles est le relâchement de l'hypothèse forte du modèle de Laxminarayan et Brown (2001) discuté au paragraphe précédent. Wilen et Msangi (2003) postulent que le *fitness cost* des antibiotiques est non-nul, conférant un avantage compétitif aux bactéries susceptibles au traitement. Ceci implique que les bactéries résistantes meurent naturellement plus rapidement que les bactéries susceptibles aux antibiotiques. En absence de traitement, l'avantage de survie des bactéries susceptibles signifie que la résistance bactérienne peut diminuer et ainsi l'efficacité du traitement doit être modélisée comme étant renouvelable.

Deux conclusions se dégagent du modèle modifié. Premièrement, il est possible d'atteindre un équilibre soutenable où la résistance bactérienne et le niveau d'infection restent constants. Deuxièmement, il est possible que la meilleure stratégie pour combattre l'infection, d'un point de vue social, ne soit pas l'utilisation intensive et continue des antibiotiques. Ceci peut être le cas lorsque le *fitness cost* est important et que l'efficacité des antibiotiques se régénère rapidement. Il peut alors être préférable de recourir à des stratégies dites «écologiques», ce type de stratégie étant caractérisé par une absence d'utilisation des antibiotiques. Les bactéries susceptibles aux traitements sont ainsi encouragées à se battre contre les bactéries résistantes. Or, comme le *fitness cost* est positif, les bactéries susceptibles devraient devenir relativement plus nombreuses. Ainsi, plus de personnes infectées pourraient éventuellement être traitées aux antibiotiques.

1.2 Analyse positive

Tout comme l'analyse normative, l'analyse positive allie épidémiologie et économique. La différence entre les deux approches est l'abandon de l'objectif de maximisation du bien-être social. Dans notre cas, l'objectif est remplacé par la perspective d'une firme voulant maximiser son profit selon différentes structures de marché.

C'est ce que propose l'article de Herrmann et Gaudet (2009) qui combine le modèle épidémiologique précédemment évoqué à un modèle d'organisation industrielle. Les auteurs cherchent à caractériser l'utilisation d'un antibiotique lorsqu'il est exclusivement produit par une industrie générique ayant un accès libre au réservoir commun d'efficacité de traitement de l'antibiotique et où plusieurs firmes produisent le même antibiotique générique. L'industrie est compétitive car elle ne dégage pas de profits économiques. Les profits nuls sont expliqués par l'accès libre au réservoir. Si une firme de l'industrie n'exploite pas le réservoir, une autre firme le fera à sa place. Ainsi, une firme a intérêt à exploiter le réservoir jusqu'à ce que le coût de le faire égale les revenus. Ce scénario peut être interprété comme la phase où le brevet accordé à une firme est expiré et où l'ancien monopoleur qui vendait la marque connue fait face à la concurrence d'antibiotiques génériques. De plus, la modélisation de la demande est telle qu'elle dépend de l'efficacité de traitement de l'antibiotique. Les individus sont donc prêts à payer davantage pour un antibiotique relativement plus efficace qu'un autre.

Le cas analysé est celui où l'efficacité de l'antibiotique est renouvelable. Les auteurs comparent aussi l'allocation du marché compétitif en accès libre à l'optimum social. Dans le cas de l'industrie en libre-accès, les firmes en faisant partie ne tiennent compte que de l'état actuel de l'efficacité et du niveau d'infection. Elles négligent l'aspect intertemporel puisque qu'elles ne peuvent contrôler l'évolution de l'efficacité de traitement seules. Une situation contraire au cas de l'atteinte de l'optimum social où non seulement le futur compte mais également les surplus des individus peu importe s'ils consomment l'antibiotique ou non.

Il découle de l'analyse approfondie des auteurs que le marché en accès-libre mène à un équilibre soutenable où le niveau d'efficacité de traitement et le niveau d'infection restent constants dans le temps. Dépendamment des paramètres bio-économiques, le niveau d'efficacité d'équilibre peut être inférieur, supérieur ou égal au niveau d'équilibre de l'optimum social. Deux de ces paramètres sont les coûts de production de l'antibiotique et la qualité intrinsèque de celui-ci. La qualité intrinsèque d'un antibiotique représente l'augmentation du taux de récupération des individus suite à l'utilisation de l'antibiotique car, comme expliqué plus haut, une grande qualité intrinsèque signifie une grande quantité de bactéries susceptibles supprimées à chaque traitement. Par exemple, pour une qualité intrinsèque donnée, un coût de production élevé dans l'industrie générique, menant à un prix de vente plus élevé, peut entraîner un niveau d'efficacité d'équilibre supérieur à celui de l'état stationnaire à l'optimum social parce que la quantité demandée sera plus faible qu'à l'optimum social. Par contre, même si l'équilibre de libre-accès peut concorder avec l'optimum social, le chemin pour s'y rendre sera différent et ne sera en aucun cas socialement optimal.

Herrmann (2010) propose de comprendre la stratégie de fixation de prix d'un antibiotique étant le seul capable de guérir une infection lorsque qu'un monopoleur détient un brevet sur la production de l'antibiotique. Le monopoleur tient compte des deux externalités découlant de l'utilisation de son antibiotique. La première est la diminution de l'efficacité de l'antibiotique, renouvelable dans ce contexte, qui reflète la qualité du produit. La seconde est la variation du nombre de personnes infectées qui représente la variation de la taille du marché de l'antibiotique.

L'auteur montre de manière détaillée que dans un premier temps, le prix évoluera vers l'équilibre soutenable que viserait à atteindre un monopoleur détenant un brevet d'une durée illimitée. Le prix se stabilisera autour du prix d'équilibre durant une période de temps qui dépend de la durée du brevet. Dans un second temps, puisque la fin du brevet approche, le prix diminuera continuellement à mesure que le monopoleur cessera d'accorder de l'importance à la qualité de son produit et à la taille de son marché. Dans un troisième temps, après l'expiration du brevet, le prix baissera soudainement. La raison étant que, par hypothèse, une industrie générique qui ne dégage pas de profits prend la place du monopoleur.

L'auteur aborde aussi la prolongation du brevet d'un point de vue socialement optimal. Par exemple, une prolongation du brevet serait socialement optimale si le niveau d'infection est faible par rapport à l'efficacité de l'antibiotique. Ceci s'explique par la conclusion selon laquelle le réservoir d'efficacité, valorisé par la société, est mieux géré par un monopoleur car le réservoir représente la qualité de l'antibiotique. Par contre, le monopoleur cherchera également à conserver une proportion de gens infectés (la taille de son marché), ce que la société dévalorise. Dans le cas où le niveau d'infection est trop élevé, l'industrie générique est optimale puisqu'elle vend à un prix inférieur au monopoleur. Un prix bas favorise la consommation de l'antibiotique ce qui diminue la population infectée.

Mechoulan (2007) utilise une méthodologie qui diffère de celle utilisée dans la plupart des articles ciblant la résistance bactérienne parues après Laxminarayan et Brown (2001). L'auteur étudie les allocations de deux types de marché comparativement à l'optimum social dans un contexte de maladies transmissibles. Ce contexte est différent de celui modélisant strictement la résistance bactérienne car le modèle ne tient pas compte de l'externalité négative causée par l'utilisation d'un médicament sur la qualité d'un antibiotique. Le modèle considère par contre l'externalité positive associée à la diminution du nombre de personnes malades lors de l'application d'un traitement.

Les résultats principaux sont que l'allocation du marché contrôlé par un monopoleur engendrera toujours un bien-être social moins élevé que lorsque le critère est la recherche d'un optimum social. Notons que l'allocation du marché concurrentiel sera meilleure que celle du monopole mais moins bonne que l'optimum social. Notons également que les trois cas : le monopoleur, le marché concurrentiel et l'optimum social permettent tous un équilibre soutenable. Ceci s'explique par le fait que la recherche de l'optimum social implique toujours d'éliminer la maladie lorsque possible et que le monopoleur voudra protéger son marché en exerçant des prix plus élevés. Le marché compétitif se situe entre les deux puisqu'il est myope et que son prix sera inférieur au monopole, favorisant ainsi

une diminution des individus atteints.

L'auteur modélise ensuite directement la résistance bactérienne en introduisant une externalité négative dans le problème d'optimisation. Les résultats précédents ne sont pas vraiment influencés mais le modèle permet une proposition sur l'octroi des brevets d'exploitation : après une exploitation par un monopole et une phase de marché compétitif une fois un premier brevet expiré, un second brevet devrait être octroyé si l'on dépasse un certain seuil d'efficacité de l'antibiotique car il est suggéré que le monopoleur gère mieux un grand réservoir d'efficacité par sa pratique de prix plus élevés qu'une industrie générique.

Le cahier de recherche d'Herrmann et Nkuiya (2013) considère l'utilisation de deux antibiotiques en accès libre partageant le même réservoir d'efficacité non-renouvelable et étant substitués pour le traitement d'une même infection. Chaque antibiotique possède sa propre qualité intrinsèque. Dans le cas présent où un antibiotique ne domine pas l'autre selon leur rapport qualité-prix, les deux médicaments sont utilisés simultanément sur le marché.

Il est alors démontré que les patients valorisant beaucoup le fait d'être en bonne santé utilisent l'antibiotique de meilleure qualité et que les autres préfèrent l'antibiotique de moindre qualité puisque son prix est moindre. Les deux antibiotiques atteindront éventuellement le seuil de viabilité économique. Ce seuil est défini comme étant le seuil où le niveau d'efficacité de l'antibiotique est telle que la volonté maximale de payer des individus pour un antibiotique est égale au coût de production de cet antibiotique. Comme la volonté maximale de payer dépend positivement de l'efficacité de traitement de l'antibiotique et que, comme vu précédemment, l'antibiotique possédant la plus grande qualité intrinsèque verra l'efficacité de traitement de son antibiotique diminuer plus rapidement, l'antibiotique possédant la plus grande qualité intrinsèque atteindra le seuil de viabilité économique plus rapidement que l'autre antibiotique. De plus, comparativement à l'optimum social, l'utilisation des deux antibiotiques est plus intensive dans un marché en libre accès. Pour réconcilier l'optimum social et l'équilibre en libre accès, un outil qui allie taxe ou subvention est proposé. La firme est taxée quand la valeur accordée à la préservation de l'efficacité est plus grande que le coût social d'avoir des patients infectés. La firme est subventionnée dans le cas contraire.

Fischer et Laxminarayan (2005) examinent le comportement d'un monopoleur lorsqu'il a à sa disposition plusieurs réservoirs brevetés d'efficacité de traitement non-renouvelable. Le monopoleur doit par contre encourir un coût de R&D et de mise en marché avant de pouvoir entamer un nouveau réservoir. Par exemple, une firme pourrait avoir développé une nouvelle classe d'antibiotiques lui donnant accès à un nouveau réservoir d'efficacité de traitement maintenant et à d'autres réservoirs pour des antibiotiques analogues utilisant en partie la molécule brevetée de la firme plus tard. La firme devra tout de même supporter un coût de R&D avant de pouvoir exploiter un nouveau réservoir. Les auteurs démontrent également que l'octroi d'un brevet ne garantit pas nécessairement qu'une firme soit plus consciente de l'augmentation de la résistance bactérienne à son antibiotique que sans l'octroi d'un brevet.

Les auteurs comparent l'allocation du marché contrôlé par une firme monopoleuse à l'optimum social. Rappelons que l'objectif de la firme est la maximisation de son profit alors que la maximisation du bien-être social dépend autant du surplus du producteur que du surplus du consommateur. Selon certains critères sur la forme de la fonction de demande et le nombre de réservoirs d'efficacité de traitement restant à exploiter, le monopoleur peut exploiter le réservoir plus lentement ou plus rapidement que ne le dicte le sentier d'exploitation socialement optimal. Les auteurs prouvent que généralement, s'il reste peu de réservoirs à exploiter, le monopoleur conservera son réservoir actuel plus longtemps qu'à l'optimum social. Inversement, le monopoleur exploitera son réservoir courant plus rapidement qu'à l'optimum social s'il lui reste plusieurs réservoirs à exploiter. Ainsi, quand il reste peu de réservoirs, le coût de repousser le moment de changement de réservoir à exploiter est plus faible que le coût social de le faire. Quand il reste beaucoup de réservoirs à exploiter et que la demande est à élasticité constante, le contraire se produit et le monopoleur accorde plus de poids à son profit actuel qu'à la conservation d'un réservoir.

Herrmann et collab. (2013) s'intéressent aux incitatifs à l'innovation d'une firme pouvant obtenir un brevet pour un antibiotique appartenant à une classe existante d'antibiotique. Ainsi, pour la durée du brevet, la firme peut exercer un pouvoir de monopole dans le marché où est vendu son antibiotique. L'analyse théorique du comportement de la firme s'appuie entre autres sur deux hypothèses. La première est qu'il existe deux antibiotiques guérissant deux infections distinctes étant distribués sur deux marchés distincts. La seconde est qu'un des antibiotiques est développé par la firme et qu'il partage le réservoir d'efficacité de traitement avec le second antibiotique produit par une industrie générique. Plus de précisions méritent d'être apportées au sujet de cette dernière hypothèse. La capacité de l'industrie générique à influencer le réservoir d'efficacité de l'antibiotique du monopoleur est déterminée par la distance biologique entre les deux antibiotiques. Plus cette distance diminue plus l'utilisation de l'antibiotique de l'industrie générique affecte le réservoir commun d'efficacité de traitement.

Il est également démontré que les incitatifs à l'innovation du monopoleur sont déterminés par les bénéfices marginaux supplémentaires engendrés par l'impact évité de l'utilisation de l'autre antibiotique sur le réservoir d'efficacité. En d'autres mots, la distance biologique entre les deux antibiotiques est coûteuse à être développée/réalisée et doit être compensée par un plus grand contrôle du monopoleur sur l'efficacité de son antibiotique.

Les auteurs trouvent que dans ce contexte, le monopoleur accorde une valeur implicite à l'efficacité de l'antibiotique. Cette valeur implicite diminue quand la distance biologique entre les deux antibiotiques diminue aussi. Ainsi, une diminution de cette distance incite le monopoleur à escompter davantage ses profits futurs et aura tendance à épuiser plus rapidement la ressource.

Les auteurs comparent également les incitatifs à l'innovation du monopoleur à la distance biologique socialement optimale. Dans ce contexte, la firme détenant le brevet ne tient compte que de l'impact marginal de la perte d'efficacité des deux antibiotiques sur son propre marché sans tenir compte des pertes d'efficacité de l'autre marché desservi par l'industrie générique.

Ce mémoire s'inscrit dans l'analyse positive des incitatifs économiques d'une firme. De manière plus détaillée, nous tentons de caractériser les déterminants du profit d'une firme devant s'engager dans le développement d'un nouvel antibiotique où celui-ci peut appartenir soit à une classe d'antibiotique existante ou à une toute nouvelle classe.

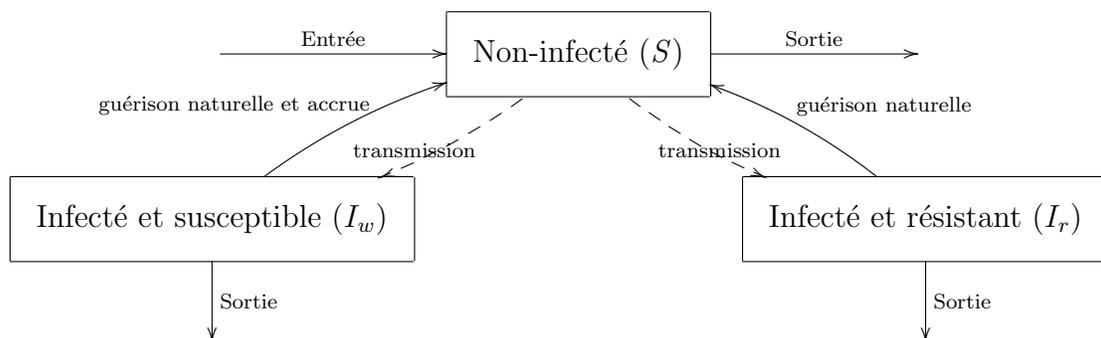
Chapitre 2

Modèle

2.1 Biologie

Bien que notre modèle stylisé ne modélise pas l'évolution de l'infection dans la population, nous présentons d'abord un modèle épidémiologique classique permettant de comprendre la dynamique d'évolution d'un réservoir d'efficacité de traitement et de donner un portrait de la population infectée. Ces deux aspects sont importants pour la firme exploitant un antibiotique puisque, comme vu dans la revue de littérature, la population infectée représente la taille du marché et l'efficacité de traitement contribue à la qualité de l'antibiotique. Ce modèle, le modèle SIS¹, sert d'inspiration à notre modèle économique, il ne considère cependant qu'un seul antibiotique pour traiter l'infection alors que nous en considérons deux. Le modèle SIS a été utilisé dans plusieurs articles de notre revue de littérature tels que Laxminarayan et Brown (2001), Wilen et Msangi (2003) et Herrmann et Gaudet (2009).

FIGURE 2.1: Modèle SIS



La figure 2.1 illustre le modèle SIS. La population y est séparée en deux catégories : les individus en santé (S) et les individus infectés (I). Les individus infectés sont subdivisés en deux catégories, les

1. Modèle développé en 1927 par McKendrick et Kermack.

individus infectés par une bactérie susceptible au traitement (I_w) guérissant aux taux de récupération naturel r_w et les individus infectés par une bactérie résistante (I_r) guérissant au taux de récupération naturelle r_r . L'utilisation d'un antibiotique i permet d'augmenter le taux de récupération de r_i . Si une fraction f_i des individus I_w atteint par une bactérie traitable utilisent l'antibiotique i , le taux de récupération augmentera donc de $f_i r_i$.

L'efficacité de traitement d'un antibiotique w est défini comme étant la fraction des individus infectés par une bactérie susceptible sur la population infectée totale (I_w/I). La valeur de w est donc toujours comprise entre 0 et 1. Ainsi, si $w = 0$ aucun des individus infectés ne peut être traité et l'antibiotique est parfaitement inefficace. Alors que si $w = 1$, l'antibiotique est parfaitement efficace et peut traiter tous les individus infectés. Wilen et Msangi (2003) ont démontré que la loi de mouvement logistique régissant l'évolution du niveau d'efficacité de traitement de l'antibiotique est donnée par :

$$\dot{w}(t) = w(t)(1 - w(t))((r_r - r_w) - r_i f_i(t)). \quad (2.1)$$

Ainsi, l'évolution de l'efficacité de traitement de l'antibiotique est influencée par la fraction f_i des individus infectés utilisant l'antibiotique i et par la différence entre les taux de récupération naturelle ($r_r - r_w$). Cette différence correspond au *fitness cost*, le coût de survie pour la bactérie résistante discuté dans la revue de littérature. Si la différence est positive, l'efficacité de traitement est renouvelable et si la différence est nulle, l'efficacité de traitement est non-renouvelable. Notre modèle suppose un *fitness cost* nul et donc une efficacité non-renouvelable.

Dans notre modèle stylisé, nous ne modélisons pas la dynamique de transmission de l'infection entre les individus par souci de simplification. La dynamique entre les individus influence la taille du marché alors que cette recherche s'intéresse plutôt à la fraction f_i des individus infectés utilisant l'antibiotique i . Ainsi, nous nous intéressons davantage à la dynamique de l'efficacité de l'antibiotique qui représente la qualité de l'antibiotique puisque nous verrons plus bas que w influence la fraction des individus utilisant l'antibiotique i . La variation de la population I n'influence que la taille totale du marché de l'antibiotique i sans influencer sa part du marché. Ces deux composantes, ont toutes deux une valeur positive pour une entreprise. La variation de la taille du marché n'a pas d'impact négatif ou positif sur le taux de traitement d'un antibiotique. De plus, bien que nous ne le modélisons pas, afin d'illustrer la contrainte, nous pourrions supposer que la vitesse à laquelle la quantité totale d'individus infectés I diminue s'ajuste toujours pour être exactement la même que la vitesse de propagation de la bactérie dans la population non-infecté S . Ainsi, le nombre d'individus I reste constant mais dépendamment de l'efficacité de traitement des antibiotiques, le nombre d'individus infectés par une bactérie susceptible I_w ou résistante I_r varie.

2.2 Aperçu du modèle bio-économique

Le modèle que nous développons vise à comprendre les déterminants du profit d'une firme pharmaceutique ayant développé un nouvel antibiotique. Cette firme doit choisir entre le développement d'un

antibiotique appartenant à une nouvelle classe ou le développement d'un antibiotique analogue. Dans les deux cas, la firme possède un brevet d'exploitation d'une durée T . La principale différence entre les deux options est l'accès au réservoir d'efficacité de traitement de l'antibiotique breveté. Rappelons que ce réservoir d'efficacité de traitement diminue avec l'utilisation de l'antibiotique dû à l'effet de sélection naturelle. L'évolution du réservoir d'efficacité est une contrainte et est déterminant pour le profit intertemporel de la firme. Dans le cas d'une nouvelle classe d'antibiotiques, seule la firme a accès au réservoir d'efficacité de son antibiotique. Dans le cas d'un antibiotique analogue, la firme partage l'accès au réservoir avec tous les exploitants des autres antibiotiques appartenant à la même classe que l'antibiotique breveté.

Pour modéliser la concurrence et l'impact de celle-ci sur le profit de la firme dépendamment du type d'antibiotique breveté, nous introduisons une industrie produisant un antibiotique générique. L'antibiotique générique est déjà présent sur le marché et est substitut du nouvel antibiotique breveté, les deux traitant la même infection. Dans le cas de l'antibiotique appartenant à une nouvelle classe, la firme exploite son propre réservoir d'efficacité et l'industrie générique exploite un réservoir distinct. Dans le cas où l'antibiotique breveté est un antibiotique analogue, la firme et l'industrie générique se partagent le même réservoir d'efficacité. Ainsi, la qualité de l'antibiotique analogue dépend directement de l'offre de l'antibiotique générique concurrent, alors que la qualité de l'antibiotique appartenant à la nouvelle classe n'en dépend pas.

La différence entre l'antibiotique générique et l'antibiotique breveté, peu importe s'il appartient à une nouvelle classe ou s'il est un analogue, est la qualité intrinsèque de ceux-ci. Comme expliqué dans la revue de littérature, plus grande est la qualité intrinsèque d'un antibiotique, plus l'antibiotique éliminera rapidement les bactéries susceptibles à l'antibiotique. La qualité intrinsèque d'un antibiotique est indépendante du réservoir d'efficacité de cet antibiotique. Nous modélisons la qualité intrinsèque comme un paramètre. Par contre, le niveau du réservoir d'efficacité dépend de la qualité intrinsèque puisque la qualité intrinsèque influence la vitesse à laquelle la résistance bactérienne évolue. La combinaison de la qualité intrinsèque et du niveau du réservoir d'efficacité de traitement affectent la qualité «globale» d'un antibiotique.

Nous modélisons aussi une demande endogène, où les consommateurs choisissent entre l'antibiotique breveté ou générique selon la qualité «globale» de l'antibiotique et la valeur qu'ils accordent à être en santé. Ainsi, la demande pour l'antibiotique breveté, peu importe le type d'antibiotiques mis sur le marché par la firme innovatrice, dépend de la demande pour l'antibiotique générique concurrent.

2.3 Nouvelle classe d'antibiotiques

Le problème présenté dans cette section est celui de la maximisation du profit d'une firme ayant choisi de développer l'antibiotique A appartenant à une nouvelle classe d'antibiotiques. Ceci lui confère l'accès à un réservoir d'efficacité de traitement non-renouvelable w_A qu'elle gère seule pour toute la durée du brevet. La firme contrôle ainsi la qualité de son antibiotique. Elle souhaite maximiser

son profit sous contrainte de l'évolution du réservoir d'efficacité de traitement w_A . L'hypothèse selon laquelle le réservoir d'efficacité est non-renouvelable implique que le *fitness cost* est nul. L'utilisation de l'antibiotique A par une proportion f_A de consommateurs entraîne une diminution de l'efficacité du produit. De plus, l'antibiotique A possède une qualité intrinsèque r_A qui dicte la quantité de bactéries susceptibles au traitement éliminées après chaque utilisation. Cette qualité intrinsèque est aussi le taux de récupération additionnel r_i de l'équation (2.1). La dynamique de l'évolution du réservoir d'efficacité w_A est donnée par l'équation linéaire :

$$\dot{w}_A = -r_A f_A(t). \quad (2.2)$$

Cette équation indique que plus la qualité intrinsèque r_A est élevée, plus rapidement le réservoir d'efficacité s'épuise. Ceci est justifié par l'axiome précédemment établi voulant que l'efficacité de traitement soit l'image-miroir de la résistance bactérienne. Plus la qualité intrinsèque est élevée, meilleur est l'antibiotique pour éliminer les bactéries susceptibles à cet antibiotique. Ainsi, la résistance bactérienne du système infectieux augmente plus rapidement quand la qualité intrinsèque est élevée. Cette équation est une version linéaire simplifiée de l'équation (2.1) provenant du modèle de Wilen et Msangi (2003). L'hypothèse simplificatrice de linéarité n'affecte pas la robustesse du modèle qui capte tout de même bien l'effet dynamique de l'évolution du réservoir d'efficacité de traitement.

La firme est en compétition avec une industrie générique produisant un antibiotique générique C . L'antibiotique C est déjà en vente et est un substitut à l'antibiotique A , les deux antibiotiques permettent de guérir la même infection. L'industrie générique a libre accès à un réservoir d'efficacité de traitement distinct, w_C . Le réservoir w_C est le seul réservoir d'efficacité disponible avant que la firme innovatrice ne développe le réservoir w_A . La qualité intrinsèque de l'antibiotique C est r_C . La firme innovatrice doit également maximiser son profit sous contrainte de l'évolution du réservoir w_C puisqu'il influence la demande pour l'antibiotique C , l'unique concurrent de l'antibiotique A . La dynamique du réservoir d'efficacité de traitement w_C qui dépend de la proportion f_C des consommateurs utilisant l'antibiotique C est :

$$\dot{w}_C = -r_C f_C(t). \quad (2.3)$$

De plus, nous posons l'hypothèse que les qualités intrinsèques r_i des antibiotiques sont telles que $r_A > r_C$. L'antibiotique A élimine plus de bactéries susceptibles à chaque traitement que l'antibiotique C . Le réservoir w_A s'épuise donc plus rapidement que le réservoir w_C . D'autres cas sont envisageables mais ne sont pas traités dans ce mémoire.

2.3.1 Caractérisation de la demande

Afin de pouvoir maximiser les profits de la firme innovatrice, nous devons connaître les demandes résiduelles pour les antibiotiques A et C . Pour ce faire nous utilisons un modèle de différenciation verticale (Tirole, 1989). De plus, le niveau du réservoir d'efficacité de traitement w_i , $\forall i = A, C$ est interprété comme une probabilité de récupération.

Demande résiduelle

Soit le taux de récupération naturel espéré $\psi_i, i = A, C$. Le taux de récupération naturel espéré dépend des taux de récupération naturel présenté dans la section 2.1, soit le taux r_w pour les individus traitables et le taux r_r pour les individus atteints d'une bactérie résistante. Le taux de récupération naturel espéré s'écrit :

$$\psi_i(w_i) = (1 - w_i)r_r + w_i r_w, \forall i = A, C \quad (2.4)$$

Le terme $(1 - w_i)r_r$ représente la probabilité de récupérer naturellement si le patient est atteint de la bactérie résistante. Le terme $w_i r_w$ représente la probabilité de récupérer naturellement s'il est atteint de la bactérie susceptible aux antibiotiques. À ces taux de récupération naturel nous aditionnons un taux de récupération $r_i w_i, \forall i = A, C$ si le patient est susceptible au traitement de l'antibiotique A ou C . Il est à noter que pour respecter l'hypothèse de non-renouvelabilité du réservoir d'efficacité nous considérons à partir de maintenant que le *fitness cost* est nul et donc que $r_r = r_w = \psi$. Ainsi, les bactéries susceptibles n'ont pas d'avantages naturels sur les bactéries résistantes.

En supposant qu'un individu accorde la valeur θ au fait d'être en santé, les équations de taux de récupération espéré permettent d'établir une fonction d'utilité espérée en fonction de l'antibiotique administré $i, \forall i = A, C$:

$$u_i(\theta) = \begin{cases} \theta, & \text{s'il est en bonne santé} \\ \psi\theta, & \text{s'il est infecté sans recevoir de traitement} \\ (\psi + r_i w_i)\theta, & \text{s'il est infecté et utilise l'antibiotique } i \end{cases}$$

Soient p_A , le prix de l'antibiotique A et p_C , le prix de l'antibiotique générique C . Un individu sera indifférent entre être traité par l'antibiotique A ou l'antibiotique C si, par exemple, le prix plus bas de l'antibiotique C compense la perte d'utilité de l'individu causée par la moins grande efficacité de traitement ou la qualité intrinsèque moindre de l'antibiotique C par rapport au A . L'individu indifférent entre utiliser l'un ou l'autre des antibiotiques A et C est l'individu accordant la valeur $\tilde{\theta}_{AC}$ au fait d'être en santé. Ainsi, l'individu indifférent est identifié en résolvant pour θ l'égalité entre l'utilité d'être traité avec l'antibiotique A à laquelle on soustrait le prix p_A et l'utilité d'être traité avec l'antibiotique C à laquelle est soustrait le prix p_C :

$$\begin{aligned} (\psi + r_A w_A(t))\tilde{\theta}_{AC} - p_A &= (\psi + r_C w_C(t))\tilde{\theta}_{AC} - p_C \\ \Leftrightarrow \tilde{\theta}_{AC} &= \frac{p_A - p_C}{r_A w_A(t) - r_C w_C(t)} \end{aligned}$$

En raisonnant de manière similaire, l'individu indifférent entre être traité ou pas accorde la valeur $\tilde{\theta}_i \forall i = A, C$ au fait d'être en bonne santé :

$$\tilde{\theta}_i = \frac{p_i}{r_i w_i(t)}$$

Pour connaître la demande à laquelle fera face la firme et l'industrie nous comparons le rapport qualité-prix $r_i w_i / p_i, i = A, C$ des antibiotiques. Pour que les deux antibiotiques puissent tous deux être sur le

marché nous postulons que l'antibiotique A ne domine pas l'antibiotique C , i.e. $r_C w_C / p_C > r_A w_A / p_A$.² Dans ce cas, nous affirmons que la proportion d'individus infectés utilisant l'antibiotique A sera $[1 - F(\tilde{\theta}_{AC})]$, que la proportion pour C sera $[F(\tilde{\theta}_{AC}) - F(\tilde{\theta}_C)]$ et que les autres individus n'achèteront aucun des deux antibiotiques.

Les fractions de demandes unitaires seront alors :

$$\begin{aligned} f_A(t) &= [1 - F(\tilde{\theta}_{AC})], \\ f_C(t) &= [F(\tilde{\theta}_{AC}) - F(\tilde{\theta}_C)], \end{aligned}$$

où $f_i(t)$, $i = A, C$ est la fraction des individus infectés traités avec l'antibiotique i . Comme les antibiotiques A et C sont les deux seuls antibiotiques présents sur le marché et que nous supposons qu'il ne peut y avoir «double-traitement» : $f_A + f_C \leq 1$.³

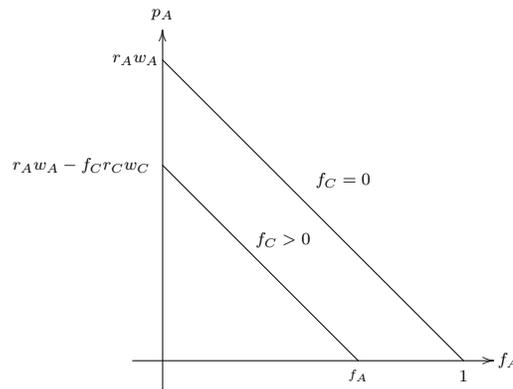
Nous trouvons donc, sous hypothèse que le paramètre θ est uniformément distribué entre 0 et 1, c'est à dire que $F(\theta) = \theta$, que les demandes inverses résiduelles en fonction de $f_A(t)$ et $f_C(t)$ sont :

$$P_A(f_A(t), f_C(t)) = r_A w_A(t)(1 - f_A(t)) - r_C w_C(t)f_C(t) \quad (2.5)$$

$$P_C(f_A(t), f_C(t)) = r_C w_C(t)(1 - f_A(t) - f_C(t)) \quad (2.6)$$

Il est à noter que le prix de réserve maximum pour l'antibiotique i dépend positivement du niveau d'efficacité w_i et de la qualité intrinsèque respective des antibiotiques, r_i . Au contraire, le prix de réserve du nouvel antibiotique est négativement influencé par le niveau d'efficacité, la qualité intrinsèque de l'antibiotique générique et par la proportion des individus infectés qui utilisent l'antibiotique générique. La situation inverse tient pour le prix de réserve de l'antibiotique générique.

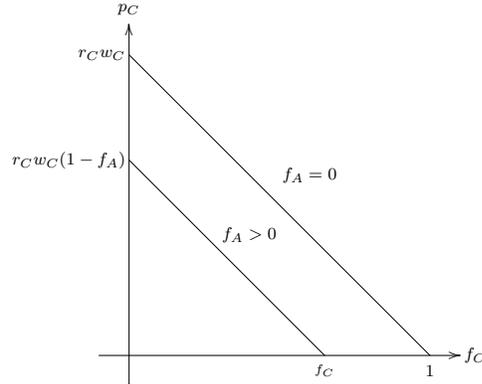
FIGURE 2.2: Demande inverse de l'antibiotique A



2. Dans le cas présent, nous avons alors $\tilde{\theta}_C \geq \tilde{\theta}_A$. Par conséquent les individus ayant $\theta \in [\tilde{\theta}_A, \tilde{\theta}_C]$ achètent l'antibiotique A et les individus caractérisés par $\theta \geq \tilde{\theta}_C$ achète l'antibiotique C . Ceci est démontré dans l'annexe de Herrmann et Nkuiya (2013). Si l'antibiotique A domine l'antibiotique C , alors tous les individus désirant un antibiotique préfère l'antibiotique A au C .

3. Cette dernière hypothèse est simplificatrice mais n'est pas si éloignée de la réalité. Après consultation auprès d'un expert en pharmacologie, la plupart du temps, pour traiter une infection on ne prescrit généralement qu'un seul antibiotique à la fois.

FIGURE 2.3: Demande inverse de l'antibiotique C



Les figures 2.2 et 2.3 illustrent respectivement les demandes inverses des antibiotiques A et C. Le cas spécial où la demande inverse pour un antibiotique correspond à la demande globale, c'est-à-dire lorsque $f_C = 0$ dans la figure 2.2 et $f_A = 0$ dans la figure 2.3 est aussi illustré pour mettre en évidence l'impact de la présence d'un antibiotique concurrent sur la demande d'un autre antibiotique. Il est à noter que ce cas spécial ne modifie pas la pente des demandes résiduelles.

Équilibre sur le marché générique C et demande résiduelle de A

Nous pouvons caractériser l'équilibre sur le marché desservi par l'industrie générique C. Ainsi, il est possible d'exprimer la demande résiduelle de la firme innovatrice uniquement en fonction de f_A , la proportion des personnes infectées utilisant l'antibiotique A. Pour ce faire, nous faisons l'hypothèse que toutes les firmes de l'industrie C sont identiques et ont libre accès au réservoir d'efficacité w_C . Ces firmes ne peuvent donc pas se comporter de manière stratégique afin de contrôler l'évolution du réservoir. Nous imposons également qu'elles produisent toutes au même coût unitaire constant c_C .

Ces deux hypothèses nous permettent d'imposer que le profit $\pi_C = [p_C - c_C]f_C = 0$ et donc que $p_C = c_C$ puisque la théorie économique veut que toute rente soit dissipée lorsqu'il y a libre accès à une ressource. Intuitivement, ceci s'explique par le fait que chaque firme a intérêt à exploiter le réservoir avant qu'une concurrente ne le fasse à sa place. Cela l'amène à produire une quantité d'antibiotiques telle que ses coûts totaux égaliseront ses revenus totaux.

Nous pouvons ainsi isoler f_C dans la demande résiduelle inverse (2.6) de l'industrie C sous les hypothèses précédentes ($p_C = c_C$) et obtenir :

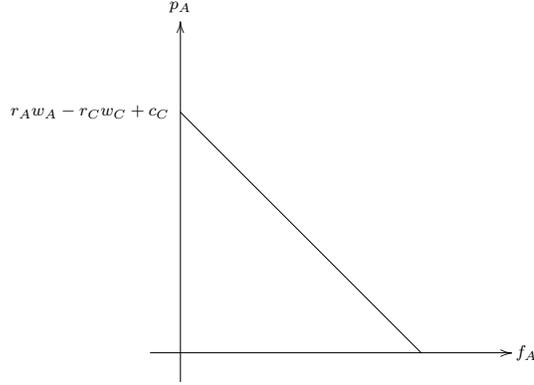
$$f_C(t) = 1 - f_A(t) - \frac{c_C}{r_C w_C} \quad (2.7)$$

Cela montre que la proportion des individus malades utilisant l'antibiotique C diminue si le niveau d'efficacité ou sa qualité intrinsèque diminue. La proportion est aussi plus basse si le coût de production de l'industrie générique est plus élevé.

Il est donc possible d'exprimer la demande résiduelle inverse de l'antibiotique A uniquement en fonction de f_A en remplaçant f_C par l'expression précédente (2.7) dans l'équation (2.5) :

$$P_A(f_A, w_A, w_C) = (1 - f_A)(r_A w_A - r_C w_C) + c_C. \quad (2.8)$$

FIGURE 2.4: Demande inverse de l'antibiotique A avec équilibre pour l'industrie C



La figure 2.4 illustre que, comme précédemment, la volonté de payer des individus est positivement influencé par la qualité «globale» de l'antibiotique A et négativement par la qualité «globale» de l'antibiotique C . Il est aussi à noter que plus le coût de production de l'industrie C , et donc le prix de vente de l'antibiotique C est élevé, plus les individus désirent l'antibiotique A .

2.3.2 Maximisation du profit de la firme, cas A

La firme produit l'antibiotique A au coût de production unitaire et constant c_A . Le profit de la firme est ainsi $\pi_A(t) = [P_A(f_A, w_A, w_C) - c_A]f_A(t)$. La firme maximise son profit intertemporel sous contraintes de l'évolution du réservoir d'efficacité qu'elle contrôle w_A et du réservoir d'efficacité de l'industrie générique w_C qui influence la demande pour l'antibiotique A . Notons que dans la contrainte dynamique du réservoir concurrent w_C , $f_C(t)$ est remplacé par l'équation (2.7). Le profit est maximisé jusqu'à la période T représentant la fin du brevet d'exploitation de l'antibiotique A . Le problème de maximisation s'écrit :

$$\begin{aligned} \max_{f_A(t)} \quad & \int_{t_0}^T e^{-\rho t} \pi(f_A(t), w_A(t), w_C(t), t) dt + e^{-\rho T} V_A^\infty(w_A, w_C) dt, \\ \text{s.c.} \quad & \dot{w}_A = -r_A f_A(t) \\ & \dot{w}_C = -r_C \left(1 - f_A(t) - \frac{c_C}{r_C w_C}\right) \\ & w_A(0) = w_{A,0}, w_C(0) = w_{C,0}. \end{aligned}$$

où ρ est le taux de préférence pour le présent et $V_A^\infty(w_A, w_C)$ est la valeur résiduelle que peut s'assurer le monopoleur une fois qu'il fait partie d'une industrie générique vendant l'antibiotique A . La valeur

$V_A^\infty(w_A, w_C)$ est donc le profit que la firme engendrera dans la troisième et dernière étape de la vie de son antibiotique breveté, l'étape générique. Comme vu précédemment dans la section 2.1.1, le profit de la firme à l'intérieur d'une industrie générique est nul, $V_A^\infty(w_A, w_C) = 0$. Nous imposons également deux conditions sur les niveaux initiaux des réservoirs d'efficacité qui doivent être connus de tous les agents.

Nous nous servons de l'approche du contrôle optimal afin de résoudre le problème intertemporel. L'Hamiltonien en valeur courante où les indices de temps sont absents pour alléger la présentation s'écrit :

$$H(f_A, w_A, w_C, \mu, \lambda, t) = [P_A(f_A) - c_A]f_A - \mu[r_A f_A] - \lambda[r_C(1 - f_A - \frac{c_C}{r_C w_C})]$$

Les conditions nécessaires pour un optimum où une solution intérieure pour f_A est supposée sont :

$$\frac{\partial H}{\partial f_A} = (1 - 2f_A)(r_A w_A - r_C w_C) + c_C - c_A - \mu(t)r_A + \lambda(t)r_C = 0, \quad (2.9)$$

$$-\frac{\partial H}{\partial w_A} = \dot{\mu}(t) - \rho\mu(t) = r_A f_A (f_A - 1), \quad (2.10)$$

$$-\frac{\partial H}{\partial w_C} = \dot{\lambda}(t) - \rho\lambda(t) = r_C f_A (1 - f_A) + \frac{\lambda(t)c_C}{w_C^2}, \quad (2.11)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \mu} = \dot{w}_A = -r_A f_A, \quad (2.12)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda} = \dot{w}_C = -r_C(1 - f_A - \frac{c_C}{r_C w_C}), \quad (2.13)$$

où nous nous sommes servis de l'équation (2.8) pour la demande résiduelle $P_A(f_A)$.

L'équation (2.9) est la condition d'efficacité statique pour une solution intérieure, elle peut être réécrite de la manière suivante :

$$(1 - 2f_A)(r_A w_A - r_C w_C) + c_C = c_A + \mu r_A - \lambda r_C$$

La solution doit être caractérisée par une égalité entre le revenu marginal d'exploiter la ressource et le coût marginal de l'exploiter. Le membre de gauche est le revenu marginal de la vente de l'antibiotique A. Il doit être égal au coût marginal total de production de l'antibiotique, représenté par le membre de droite. Ce coût marginal se compose de trois parties. La première est le coût marginal de production de l'antibiotique A, c_A . La deuxième est le coût d'opportunité d'exploiter le réservoir d'efficacité w_A . La troisième partie du coût marginal total considère le coût d'opportunité qu'assume la firme lorsque l'industrie générique exploite le réservoir d'efficacité $w_C(t)$. Notre conjecture est que λ est négatif, ainsi le réservoir d'efficacité w_C a une valeur négative du point de vue de la firme. L'intuition derrière cette conjecture est que plus le réservoir d'efficacité de traitement w_C est grand, moins la demande pour l'antibiotique A est grande et moins grands sont aussi les revenus marginaux de la firme.

L'équation (2.10) représente la condition d'efficacité dynamique liée au réservoir d'efficacité w_A , elle peut être réécrite afin de faciliter l'interprétation :

$$\rho\mu(t) - \dot{\mu}(t) = \frac{\partial P_A}{\partial w_A} f_A \quad (2.14)$$

Le côté gauche de l'équation représente le coût d'opportunité financier de détenir le réservoir d'efficacité w_A . Le côté droit est le bénéfice net marginal de détenir le réservoir d'efficacité. Une diminution marginale de l'efficacité de l'antibiotique A fait diminuer la demande pour l'antibiotique A influençant ainsi négativement le bénéfice de détenir le réservoir d'efficacité w_A .

L'équation (2.10) peut également être réarrangée de manière à montrer l'évolution de la valeur implicite μ du réservoir w_A dans le temps :

$$\frac{\dot{\mu}(t)}{\mu(t)} = \rho + \frac{r_A f_A (f_A - 1)}{\mu(t)}$$

Ceci est la loi d'Hotelling du réservoir d'efficacité w_A . Le côté droit de cette équation exprime que la valeur implicite de la ressource augmente à un rythme inférieur au taux de préférence pour le présent ρ , car $0 < f_A(t) < 1$. La firme devrait donc exploiter le réservoir d'efficacité w_A moins rapidement que si sa valeur implicite augmentait à un rythme égal ou supérieur au taux de préférence pour le présent. Ainsi, le prix de l'antibiotique A devrait être plus élevé à la première période du brevet et croître moins rapidement par la suite que dans le cas où la valeur implicite augmente exactement au taux de préférence pour le présent.

L'équation (2.11) représente la condition d'efficacité dynamique liée au réservoir d'efficacité w_C , elle peut être réécrite comme :

$$\rho\lambda(t) - \dot{\lambda}(t) = \left(\frac{\partial P_A}{\partial w_C} + \frac{\partial P_A}{\partial f_C} \frac{\partial f_C}{\partial w_C} \right) f_A - r_C \lambda(t) \frac{\partial f_C}{\partial w_C} \quad (2.15)$$

Comme précédemment, le côté gauche est le coût d'opportunité supporté par la firme innovatrice dû à l'existence du réservoir d'efficacité w_C , exploité par l'industrie générique. Le côté droit de l'équation représente la partie du bénéfice marginal net de la firme influencé par le niveau du réservoir d'efficacité w_C . Du point de vue de la firme innovatrice, l'influence de w_C sur le bénéfice est négative et est composée de trois effets distincts. Le premier, $\frac{\partial P_A}{\partial w_C} f_A$, est l'effet positif direct d'une diminution marginale de l'efficacité de l'antibiotique C sur la demande de l'antibiotique A . Le second effet, $f_A \frac{\partial P_A}{\partial f_C} \frac{\partial f_C}{\partial w_C}$, est l'impact positif indirect d'une diminution du niveau du réservoir d'efficacité w_C . Cet impact est qualifié d'indirect puisque la diminution de w_C influence d'abord la proportion f_C et qu'ensuite le changement de f_C affecte la demande inverse P_A . Le troisième et dernier effet, $r_C \lambda \frac{\partial f_C}{\partial w_C}$, est l'impact d'une diminution de w_C sur la proportion des gens utilisant l'antibiotique C .

L'équation (2.15) peut être réarrangée de manière à montrer l'évolution de la valeur implicite λ du

réservoir w_C dans le temps :

$$\begin{aligned}\frac{\dot{\lambda}(t)}{\lambda(t)} &= \rho + r_C \frac{\partial f_C}{\partial w_C} - \left(\frac{\partial P_A}{\partial w_C} + \frac{\partial P_A}{\partial f_C} \frac{\partial f_C}{\partial w_C} \right) \frac{f_A}{\lambda(t)} \\ \Leftrightarrow \frac{\dot{\lambda}(t)}{\lambda(t)} &= \rho + \frac{c_C}{w_C^2} + \frac{r_C f_A (1 - f_A)}{\lambda(t)}\end{aligned}$$

Selon les variables du problème, la valeur implicite peut évoluer plus ou moins rapidement que le taux de préférence pour le présent ρ dépendamment de la valeur de $\lambda(t)$.

Deux conditions de transversalité doivent être ajoutées pour caractériser l'optimum du problème de maximisation du profit intertemporel de la firme innovatrice :

$$\mu(T)w_A(T) = 0 \quad (2.16)$$

$$\lambda(T)w_C(T) = 0 \quad (2.17)$$

La condition (2.16) implique qu'à la fin du brevet (période T) la valeur implicite du réservoir d'efficacité A ou le niveau d'efficacité w_A doit être nul. Dans notre cas la valeur implicite de la ressource $\mu(t)$ doit être nulle à la fin du brevet. La volonté à payer des individus est décroissante quand w_A décroît (voir les figures 2.2 et 2.3) et la firme ne peut vendre sous son coût de production c_A . Ainsi le niveau d'efficacité w_A ne peut être nul puisqu'à ce niveau la volonté maximale de payer est aussi nulle. La même interprétation s'applique pour la condition (2.17).

Les conditions de transversalité permettent la résolution des variables $\mu(t)$ et $\lambda(t)$. Ces variables représentent la valeur implicite accordée par la firme innovatrice aux réservoirs d'efficacité de traitement, respectivement w_A et w_C . À titre de rappel, l'équation (2.14) est la condition d'efficacité dynamique décrivant l'évolution de la variable $\mu(t)$:

$$\dot{\mu}(t) - \rho\mu(t) = -\frac{\partial P_A}{\partial w_A} f_A$$

Cette équation est une équation différentielle linéaire, non-homogène et à coefficients variables. En la multipliant par le facteur d'intégration $I(t) = e^{-\rho t}$ puis en l'intégrant par rapport au temps jusqu'à la fin du brevet T , nous obtenons :

$$\mu(t)I(t) = \int_t^T \frac{\partial P_A}{\partial w_A} f_A(s)I(s) ds + k, \quad (2.18)$$

où k est une constante d'intégration.

Sachant, à partir de la condition de transversalité (2.16), que $\mu(T) = 0$, nous pouvons identifier une solution particulière parmi la famille de solutions de l'équation (2.18) :

$$\mu(t) = \int_t^T e^{\rho(t-s)} \frac{\partial P_A}{\partial w_A} f_A(s) ds \quad (2.19)$$

Rappelons que $\mu(t)$ est la valeur implicite à la période t que la firme innovatrice attribue au réservoir d'efficacité de traitement de l'antibiotique A qu'elle produit. Nous avons conjecturé que cette valeur

implicite est positive. Intuitivement, la firme accorde une valeur positive à la qualité de son antibiotique et l'efficacité de traitement contribue à cette qualité. La solution (2.19) confirme cette conjecture. Le bénéfice marginal d'une augmentation du niveau du réservoir d'efficacité étant toujours positif, tout comme le facteur d'escompte.

La solution (2.19) montre également que la valeur implicite est l'accumulation des bénéfices marginaux futurs attribuables au niveau du réservoir d'efficacité. La valeur implicite $\mu(t)$ tend vers zéro à mesure que l'échéance T du brevet approche. Notons également que plus le coefficient ρ représentant la préférence de la firme pour le présent est élevé, plus la firme escompte les profits futurs.

L'équation (2.15) est la condition dynamique nécessaire à un optimum qui considère la variable $\lambda(t)$, soit la valeur implicite que la firme innovatrice accorde au réservoir d'efficacité de ses concurrents. Cette équation possède les mêmes caractéristiques que l'équation (2.14) et peut être réécrite de manière à faciliter la résolution :

$$\dot{\lambda}(t) - \beta(t)\lambda(t) = -\frac{\partial P_A}{\partial w_C(t)} f_A(t) \quad (2.20)$$

où $\beta(t) = \rho + r_C \frac{\partial f_C(t)}{\partial w_C(t)}$. Nous multiplions (2.20) par le facteur d'intégration $I(T) = \exp[-\int_t^T \beta(s) ds]$ et intégrons par rapport au temps jusqu'à la fin du brevet :

$$\lambda(t)I(t) = \int_t^T \frac{\partial P_A(s)}{\partial w_C(s)} f_A(s)I(s) ds + k,$$

où k est une constante d'intégration.

Sachant à partir de la condition de transversalité (2.17) que $\lambda(T) = 0$ et en procédant comme auparavant pour définir une solution particulière de $\lambda(t)$, nous obtenons la solution :

$$\lambda(t) = \int_t^T \exp\left[-\int_t^s (\rho + r_C \frac{\partial f_C(\tau)}{\partial w_C(\tau)}) d\tau\right] \frac{\partial P_A(s)}{\partial w_C(s)} f_A(s) ds \quad (2.21)$$

La valeur implicite $\lambda(t)$ est la valeur au moment t que la firme innovatrice attribue au réservoir d'efficacité de l'antibiotique C produit par ses concurrents. Nous avons précédemment conjecturé que cette valeur est négative. Intuitivement, la firme doit attribuer une valeur négative à la qualité de l'antibiotique concurrent. La solution (2.21) démontre bien que $\lambda(t)$ est négatif. Le bénéfice marginal de la firme innovatrice est toujours positivement influencé par une diminution du niveau d'efficacité de traitement de l'antibiotique concurrent C .

La valeur de $\lambda(t)$ est déterminée par l'accumulation future des bénéfices marginaux perdus par la firme dû à la qualité de l'antibiotique concurrent. Cette valeur implicite tend vers zéro à mesure qu'elle approche l'échéance du brevet. La vitesse à laquelle la valeur tend vers zéro est influencée par plusieurs facteurs.

La préférence pour le présent, captée par ρ , de la firme influence positivement et de manière exogène, comme pour $\mu(t)$, la vitesse de convergence. Un nouvel effet exogène s'ajoute pour influencer $\lambda(t)$: la qualité intrinsèque r_C . Une valeur plus élevée de r_C pousse la firme à escompter davantage l'impact

négalif futur de w_C sur son profit puisque une grande qualité intrinsèque signifie un épuisement plus rapide du réservoir concurrent w_C . Alors, la firme innovatrice tend à accorder moins de poids au futur impact du réservoir w_C sur la demande de son antibiotique A dû à l'effet avantageux pour elle d'une grande qualité intrinsèque r_C .

Un second nouvel effet influençant λ est la pression du réservoir d'efficacité concurrent sur la proportion des gens utilisant l'antibiotique C , $\frac{\partial f_C(\tau)}{\partial w_C(\tau)}$. L'intuition derrière cet effet endogène est que plus le niveau du réservoir w_C influence positivement la proportion des gens utilisant l'antibiotique concurrent C , plus la firme innovatrice aura de compétition dans le futur. Ainsi, la firme préfère engranger des profits maintenant et accorde moins d'importance au niveau du réservoir d'efficacité w_C .

2.4 Antibiotique analogue

La seconde option de la firme est de développer un nouvel antibiotique analogue appartenant à une classe d'antibiotiques préexistante, l'antibiotique B . Cette section présente la modélisation de la maximisation du profit de la firme suite à la réussite du développement de l'antibiotique analogue B . Comme dans le cas de l'exploitation d'une nouvelle classe d'antibiotique, la firme fait face à la concurrence d'une industrie produisant un antibiotique générique C déjà établi sur le marché. Les deux antibiotiques guérissent encore la même infection. La demande pour l'antibiotique C influence aussi encore la demande de l'antibiotique breveté. La différence avec le cas précédent est que l'antibiotique B et C appartiennent cette fois à une même classe d'antibiotiques. Ils partagent donc le même réservoir d'efficacité de traitement w_C . La firme maximise son profit sous la contrainte dynamique d'évolution du réservoir w_C qui influence la qualité de l'antibiotique B . L'évolution du réservoir d'efficacité dépend de l'utilisation des deux antibiotiques. L'offre de l'antibiotique générique influence maintenant l'offre de l'antibiotique breveté. Cependant, l'antibiotique breveté B possède une qualité intrinsèque plus élevée que l'antibiotique générique C , tel que $r_B > r_C$. L'équation de la contrainte est alors :

$$\dot{w}_C = -r_B f_B(t) - r_C f_C(t), \quad (2.22)$$

où f_B et f_C sont les fractions d'individus utilisant respectivement l'antibiotique B et C .

En utilisant la même méthodologie de résolution de la demande que celle présenté dans le cas A , à la différence qu'il n'existe maintenant qu'un seul réservoir commun d'efficacité de traitement, nous posons directement les demandes résiduelles inverses des antibiotiques B et C :

$$P_B(f_B, f_C) = w_C[r_B(1 - f_B) - r_C f_C], \quad (2.23)$$

$$P_C(f_B, f_C) = w_C r_C(1 - f_B - f_C). \quad (2.24)$$

Comme dans le cas de l'antibiotique A appartenant à une nouvelle classe, la volonté de payer des individus est linéaire et positivement influencée par le réservoir d'efficacité commun ainsi que par la qualité intrinsèque de l'antibiotique demandé. La volonté de payer est négativement influencée par la

qualité intrinsèque de l'autre antibiotique ainsi que par la fraction des individus qui utilisent cet autre antibiotique.

En supposant comme précédemment un équilibre concurrentiel sur le marché de l'industrie produisant l'antibiotique générique C ($p_C = c_C$), nous isolons f_C dans sa demande résiduelle inverse (2.24) et obtenons :

$$f_C = 1 - f_B - \frac{c_C}{w_C r_C}, \quad (2.25)$$

Ce qui permet d'obtenir la demande résiduelle pour l'antibiotique B lorsque le marché C est en équilibre :

$$P_B(f_B) = w_C \left[\Delta r (1 - f_B) + \frac{c_C}{w_C} \right], \quad (2.26)$$

où $\Delta r = r_B - r_C$ et est la différence entre la qualité intrinsèque des deux antibiotiques. Il est à noter que la volonté de payer des individus augmente lorsque la différence de qualité intrinsèque, le niveau d'efficacité de traitement w_C ou le coût de production de l'industrie générique augmentent.

2.4.1 Maximisation du profit de la firme, cas B

La firme maximise son profit intertemporel $\pi_B(t) = [P_B(f_B(t)) - c_B]f_B(t)$ sous contrainte de l'évolution du réservoir d'efficacité w_C . Le profit est maximisé selon l'approche du contrôle optimal jusqu'à la période T , la fin du brevet d'exploitation de l'antibiotique B . Nous supposons, comme pour l'industrie générique, que le coût de production de l'antibiotique B , c_B , est unitaire et constant. Notons que dans la contrainte dynamique du réservoir commun w_C , $f_C(t)$ est remplacé par l'équation (2.25). Ainsi, le problème de maximisation s'écrit :

$$\begin{aligned} \max_{f_B(t)} \quad & \int_{t_0}^T e^{-\rho t} \pi(f_B(t), w_C(t), t) dt + e^{-\rho T} V_B^\infty(w) \\ \text{s.c.} \quad & \dot{w}_C = -r_B f_B(t) - r_C \left(1 - f_B - \frac{c_C}{w_C r_C} \right) \\ & w_C(0) = w_0 \end{aligned}$$

où ρ est le taux de préférence pour le présent et $V_B^\infty(w_C)$ est la valeur résiduelle que peut s'assurer le monopoleur une fois qu'il fait partie d'une industrie générique vendant l'antibiotique B . La valeur $V_B^\infty(w_C)$ est nulle comme vu précédemment car le profit que la firme engendrera dans la troisième et dernière étape de la vie de son antibiotique antérieurement breveté, l'étape générique, est nul. Nous imposons aussi une condition sur le niveau d'efficacité initial qui doit être connue de tous les agents.

L'Hamiltonien du problème en valeur courante s'écrit :

$$H(f_B, w_C, \mu, t) = [P_B(f_B) - c_B]f_B + \phi \left[-r_B f_B - r_C \left(1 - f_B - \frac{c_C}{w_C r_C} \right) \right],$$

les conditions nécessaires à l'optimum pour une solution supposée intérieure où la demande inverse résiduelle $P_B(f_B)$ est remplacée par l'expression (2.26) sont :

$$\frac{\partial H}{\partial f_B} = (1 - 2f_B)w_C\Delta r + c_C - c_B - \phi(t)\Delta r = 0, \quad (2.27)$$

$$-\frac{\partial H}{\partial w_C} = \dot{\phi}(t) - \rho\phi(t) = f_B\Delta r(f_B - 1) + \frac{\phi c_C}{w_C^2}, \quad (2.28)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \phi} = \dot{w}_C = -r_B f_B - r_C(1 - f_B) - \frac{c_C}{r_C w_C}. \quad (2.29)$$

L'équation (2.27) est la condition d'efficacité statique pour une solution intérieure du problème, elle peut être réécrite de la manière suivante :

$$(1 - 2f_B)w_C\Delta r + c_C = c_B + \phi(t)\Delta r$$

La solution doit être caractérisée par une égalité entre le revenu marginal de la vente de l'antibiotique B et le coût marginal total de production. Le membre de gauche représente le revenu marginal de la firme innovatrice. Le membre de droite représente le coût marginal total de production qui est constitué de deux éléments : le coût marginal de production c_B et le coût d'opportunité d'exploiter le réservoir d'efficacité commun w_C , $\phi(t)\Delta r$. Nous observons que plus la différence de qualité intrinsèque entre les deux antibiotiques Δr est élevée, plus le coût d'opportunité d'exploiter le réservoir w_C est élevé, toutes autres choses étant égales par ailleurs. Il est également important de noter que plus la demande pour l'antibiotique générique concurrent C est grande, plus les revenus marginaux de la firme sont faibles.

La valeur implicite est pondérée par l'écart entre la qualité intrinsèque des deux antibiotiques. Plus la qualité intrinsèque de l'antibiotique B est élevée par rapport à la qualité intrinsèque de l'antibiotique C , plus la firme accorde une valeur importante au niveau du réservoir d'efficacité commun des deux antibiotiques.

L'équation (2.28) est la condition d'efficacité dynamique de la solution, elle peut être réécrite afin de faciliter l'interprétation :

$$\rho\phi(t) - \dot{\phi}(t) = \left(\frac{\partial P_B}{\partial w_C} + \frac{\partial P_B}{\partial f_C} \frac{\partial f_C}{\partial w_C} \right) f_B - r_C \phi(t) \frac{\partial f_C}{\partial w_C} \quad (2.30)$$

Le côté gauche peut être interprété comme le coût d'opportunité financier de détenir le réservoir d'efficacité w_C moins l'éventuelle valeur ajoutée du réservoir, $\dot{\phi}$. Le côté droit représente le bénéfice marginal net de la firme influencé par le niveau du réservoir w_C . Le bénéfice net comprend trois composantes. La première composante, $\frac{\partial P_B}{\partial w_C} f_B$, influence positivement la demande de l'antibiotique B suite à une diminution marginale de l'efficacité de traitement w_C . Cette composante affecte ainsi positivement le bénéfice de détenir la ressource. La seconde composante, $\left(\frac{\partial P_B}{\partial f_C} \frac{\partial f_C}{\partial w} \right) f_B$ représente l'impact indirect positif d'une diminution marginale de l'efficacité de traitement sur la demande de l'antibiotique breveté B . La seconde composante influence négativement le bénéfice marginal de détenir la

ressource w_C . La troisième et dernière composante, $r_C \phi(t) \frac{\partial f_C}{\partial w}$, affecte positivement le bénéfice marginal de détenir la ressource. Si la pression d'une diminution de w_C sur la fraction des gens utilisant l'antibiotique générique est grande, alors l'effet positif sur le bénéfice marginal est également grand.

L'équation (2.30) peut aussi être réarrangée de manière à montrer l'évolution de la valeur implicite du réservoir d'efficacité dans le temps :

$$\frac{\dot{\phi}(t)}{\phi(t)} = \rho + r_C \frac{\partial f_C}{\partial w_C} - \left(\frac{\partial P_B}{\partial w_C} + \frac{\partial P_B}{\partial f_C} \frac{\partial f_C}{\partial w_C} \right) \frac{f_B}{\phi(t)} \quad (2.31)$$

$$\Leftrightarrow \frac{\dot{\phi}(t)}{\phi(t)} = \rho + \frac{\Delta r f_B (f_B - 1)}{\phi(t)} + \frac{c_C}{w_C^2} \quad (2.32)$$

Ceci est la règle d'Hotelling appliquée à notre cas d'exploitation d'une ressource conjointe, ici le réservoir w_C . Dépendamment des variables et paramètres du problème, l'équation (2.32), où $0 < f_C < 1$, indique que la valeur implicite du stock évolue plus ou moins rapidement que le taux de préférence pour le présent ρ . Dans le cas où la valeur implicite du réservoir w_C évolue plus rapidement que la préférence pour le présent, l'exploitation du réservoir devrait se faire à un rythme supérieur au rythme d'exploitation d'une ressource dont la valeur implicite augmenterait exactement au taux de préférence pour le présent. Le prix serait donc initialement faible pour ensuite augmenter plus rapidement. Le contraire est vrai pour le cas où la valeur implicite de w_C augmenterait moins rapidement que le taux ρ .

Finalement, posons la condition de transversalité caractérisant également la solution optimale du problème. Elle est donnée par :

$$\phi(T)w_C(T) = 0 \quad (2.33)$$

Cette condition implique qu'à la fin du brevet la valeur implicite du réservoir d'efficacité ou le niveau d'efficacité w_C doit être nul. Dans ce cas, comme dans le cas A, c'est la valeur implicite de la ressource $\phi(t)$ qui doit être nulle. La volonté à payer des individus est décroissante quand w_C décroît et la firme ne peut vendre en-dessous de son coût de production c_B , ainsi le niveau d'efficacité w_C ne peut être nul.

La condition (2.33) permet d'obtenir la solution particulière de $\phi(t)$, la valeur implicite du réservoir w_C . En procédant comme dans le cas de la nouvelle classe d'antibiotique, nous utilisons le facteur d'intégration $I(t) = \exp[-\int_t^T \rho + r_C \frac{\partial f_C(s)}{\partial w_C(s)} ds]$ et obtenons la solution :

$$\phi(t) = \int_t^T \exp \left[- \int_t^s (\rho + r_C \frac{\partial f_C(\tau)}{\partial w_C(\tau)}) d\tau \right] \frac{\partial P_B(s)}{\partial w_C(s)} f_B(s) ds$$

Rappelons que $\phi(t)$ est la valeur attribuée par la firme innovatrice au réservoir commun d'efficacité w_C . Ce réservoir influence la qualité de l'antibiotique analogue B produit par la firme innovatrice et la qualité de l'antibiotique générique concurrent C . La conjecture précédemment établie voulant que cette valeur soit positive est confirmée par cette solution. L'effet d'une diminution du réservoir d'efficacité commun sur les profits de la firme innovatrice a toujours un impact négatif. Comme pour les

deux autres valeurs implicites du cas de l'antibiotique A, $\phi(t)$ tend vers zéro à mesure que l'échéance du brevet approche. L'interprétation du facteur d'escompte, $\exp \left[- \int_t^s (\rho + r_C \frac{\partial f_C(\tau)}{\partial w(\tau)}) d\tau \right]$, est la même que pour la solution (2.21) de la valeur implicite $\lambda(t)$.

En comparant la valeur de $\phi(t)$ à la valeur de $\mu(t)$ de l'équation (2.19), soit la valeur accordée par la firme à son propre réservoir d'efficacité dans le cas où elle le contrôle pleinement, nous constatons que la firme n'escompte pas ses bénéfices futurs de la même manière. Dans le cas de la valeur $\phi(t)$ accordée au réservoir partagé avec ses concurrents, la firme innovatrice doit considérer que la pression exercée par la concurrence aura un impact négatif sur ses bénéfices futurs et doit donc escompter davantage ses bénéfices marginaux futurs que dans le cas contraire où la firme innovatrice a développé un nouveau réservoir sur lequel la concurrence n'a aucun impact.

Chapitre 3

Extensions possibles du modèle

Dans ce chapitre, nous détaillerons sommairement, et de manière stylisée, le problème de décision initiale de la firme entre le développement d'une nouvelle classe ou le développement d'un antibiotique analogue sans toutefois vouloir y apporter de solution complète. Ce problème de décision constitue un sujet en soi que nous laissons à la future recherche. Nous connaissons les conditions nécessaires à la maximisation du profit de la firme pour les deux choix de R&D d'antibiotiques auxquels elle est confrontée, soit le cas de l'antibiotique A appartenant à une nouvelle classe ou le cas de l'antibiotique analogue B . Nous conjecturons que la firme doit prendre deux éléments en considération avant de faire son choix. Le premier élément à considérer est le niveau initial $w_C(t_0)$ du réservoir d'efficacité de traitement de l'antibiotique générique concurrent C . Dépendamment du coût de développer un nouveau réservoir, si le niveau du réservoir concurrent w_C est faible, il peut être plus avantageux pour la firme de développer une nouvelle classe plutôt qu'un antibiotique analogue qui partagerait le même réservoir d'efficacité que l'antibiotique générique. Le second élément à considérer pour la firme est la qualité intrinsèque r_C de l'antibiotique générique concurrent. S'il est peu coûteux pour la firme de développer une grande qualité intrinsèque pour son nouvel antibiotique et ainsi se distancer de son concurrent, il peut être avantageux pour la firme de choisir de développer l'antibiotique analogue et d'éviter les coûts de développer une nouvelle classe d'antibiotiques.

Considérons d'abord le profit total de la firme si elle choisit de développer la nouvelle classe d'antibiotiques et d'exploiter l'antibiotique A appartenant à cette nouvelle classe. Le profit total est composé du profit intertemporel lié à la vente de l'antibiotique ainsi que du coût initial de R&D qui dépend, selon notre conjecture, du niveau initial du réservoir d'efficacité de traitement. Le coût initial pourrait également dépendre de la différence entre les qualités intrinsèques des deux antibiotiques Δr , mais nous nous contentons de conjecturer que la qualité intrinsèque de l'antibiotique breveté est suffisamment grand par rapport à r_C pour que l'antibiotique A soit économiquement viable. Nous traiterons du choix de la qualité intrinsèque plus bas. Ayant déjà optimisé le profit intertemporel $\int_{t_0}^T e^{-\rho t} \pi(f_A^*, w_A, w_C) dt$ (section 2.1), nous soustrayons de ce profit le coût initial $C(w_A(t_0))$ qui dépend maintenant d'un niveau initial endogène du réservoir $w_A(t_0)$. La fonction de coût est supposée croissante et convexe.

Nous pouvons formuler le profit total de la firme :

$$V_A = \int_{t_0}^T e^{-\rho t} \pi(f_A^*, w_A, w_C, t) dt - C(w_A(t_0)) \\ + e^{-\rho T} V^\infty(w_A, w_C) dt$$

La maximisation du profit permet d'obtenir une condition nécessaire à l'optimum supplémentaire aux conditions du chapitre 2 :

$$\mu(0) = \frac{\partial C}{\partial w_A}.$$

Cette condition dicte que la valeur implicite initiale du réservoir w_A doit égaler le coût marginal de l'avoir développé. Ainsi, la firme choisit le niveau initial optimal de son réservoir d'efficacité.

Considérons maintenant le profit total de la firme si elle choisit de développer et d'exploiter l'antibiotique analogue B . La firme contrôle un paramètre pouvant modifier son profit maximum, la qualité intrinsèque r_B de son nouvel antibiotique. Cette qualité intrinsèque est la seule chose que la firme choisit et qui la distingue de ses concurrents lorsqu'elle débute ses activités de R&D. La firme doit ainsi trouver une qualité intrinsèque telle que la différence Δr entre les qualités intrinsèques des antibiotiques B et C maximise son profit total composé de son profit intertemporel d'exploitation de l'antibiotique analogue B et du coût initial de R&D qui dépend de Δr . La firme connaît déjà le niveau optimal des variables qui maximisent la fonction de valeur d'exploitation de son antibiotique B :

$$V_B(f_B^*, w_C, \Delta r) = \int_{t_0}^T e^{-\rho t} \pi(f_B^*(t), w_C(t), t) dt - C(\Delta r) \\ + e^{-\rho T} V^\infty(w_C) dt$$

Cette fonction de valeur représente l'accumulation optimale des profits intertemporels de la firme proprement escomptés où la firme connaît le coût initial de R&D de la qualité intrinsèque, $C(\Delta r)$. La firme cherche à maximiser cette fonction sous contrainte de l'évolution d'un réservoir commun d'efficacité de traitement.

La méthode du paramètre contrôlable permet de maximiser le profit total intertemporel par rapport à Δr sous les contraintes dynamiques des réservoirs w_A et w_C (voir les équations (2.2) et (2.3)). Cette méthode est une illustration du théorème de l'enveloppe dynamique. Pour ce problème de maximisation, nous considérons Δr comme une nouvelle variable d'état libre qui ne varie pas dans le temps, plutôt que comme un simple paramètre. Les conditions associées à la nouvelle variable Δr sont :

$$\Delta r(0) \text{ libre,} \\ \Delta r(T) \text{ libre,} \\ \frac{d\Delta r}{dt} = 0.$$

L'Hamiltonien du problème s'écrit :

$$H(\Delta r(t)) = e^{-\rho t} \pi(\Delta r, f_B^*(t), w_C(t), t) - \phi(t)[r_B f_B + r_C f_C] + \nu(t)0$$

où $v(t)$ est la valeur implicite de l'investissement en R&D. Des conditions nécessaires à un optimum additionnelles à celles du chapitre 2 doivent tenir et sont données par :

$$\begin{aligned}\dot{v}(t) &= -\frac{\partial H}{\partial \Delta r}, \\ v(0) &= \frac{\partial C}{\partial \Delta r}, \\ v(T) &= 0.\end{aligned}$$

La méthode du paramètre contrôlable nous permet ainsi d'identifier une condition supplémentaire devant tenir où Δr maximise les profits intertemporels contraints comme :

$$\int_{t_0}^T \frac{\partial H}{\partial \Delta r} dt = \frac{\partial C}{\partial \Delta r}$$

Le coût marginal de R&D doit être égal à l'accumulation, du début à la fin du brevet, des impacts intertemporels de Δr sur le problème d'optimisation de la firme. Connaissant, le niveau optimal de Δr nous pouvons écrire le profit total de la firme si elle choisit de développer l'antibiotique analogue :

$$V_B = \int_{t_0}^T e^{-\rho t} \pi(f_B^*, w_C, t) dt - C(\Delta r^*)$$

Ainsi, la firme peut choisir quel antibiotique elle devrait développer en comparant les profits totaux $V_A(w_C(0), r_C)$ et $V_B(w_C(0), r_C)$. Nous conjecturons que la décision dépend conjointement du niveau initial du réservoir w_C de l'industrie générique et de la qualité intrinsèque r_C de l'antibiotique générique comme expliqué en début de chapitre. Il est important de rappeler que cette conjecture ne représente qu'une piste de réflexion destinée à la future recherche afin de comprendre les décisions d'investissement des firmes pharmaceutiques en ce qui a trait à la R&D de nouveaux antibiotiques.

Conclusion

La perte d'efficacité de traitement des antibiotiques est un phénomène auquel le grand public se sensibilise de plus en plus par le truchement des médias. La cause en est l'augmentation de la résistance bactérienne qui a comme contre-partie la diminution du niveau des «réservoirs» d'efficacité de traitement. La R&D pour développer de nouveaux antibiotiques ou de nouveaux réservoirs d'antibiotiques est une entreprise coûteuse, longue et risquée. Par conséquent, il importe de trouver la meilleure façon d'exploiter ces réservoirs d'efficacité. L'épidémiologie s'y intéresse depuis longtemps et les économistes tentent également de trouver des réponses depuis quelques années. Les conclusions diffèrent selon l'approche puisque l'épidémiologie ne tient compte que du nombre d'individus infectés et du niveau du réservoir alors que l'économique considère en plus d'autres facteurs comme le coût de production des antibiotiques, la substituabilité entre antibiotiques et l'utilité des consommateurs.

Rappelons les trois étapes de la vie d'un antibiotique : 1) la R&D et l'obtention du brevet d'exploitation, 2) l'exploitation de l'antibiotique par un monopoleur jusqu'à l'échéance du brevet et 3) l'exploitation de l'antibiotique par une industrie générique. Notre analyse représente un premier pas vers la caractérisation du choix d'une firme pharmaceutique entre la R&D d'un antibiotique appartenant à une nouvelle classe d'antibiotiques ou d'un antibiotique analogue appartenant à une classe existante. Notre modèle du chapitre 2 considère particulièrement l'étape 2 de la vie d'un antibiotique. Nous caractérisons les déterminants du profit d'une firme pendant qu'elle détient un brevet selon son choix d'antibiotique développé. Nous résolvons au passage l'étape 3 de l'industrie générique par notre hypothèse de libreaccès au réservoir d'efficacité qui entraîne des profits économiques nuls. L'étape 1 de la décision de la firme innovatrice entre la R&D de la nouvelle classe ou de l'antibiotique analogue n'est qu'effleurée au chapitre 3 où nous proposons une caractérisation préliminaire théorique de la solution. Vu la complexité du problème, une analyse complète devrait recourir à des simulations numériques.

Les hypothèses de notre modèle impose que peu importe le choix de la firme quant à l'antibiotique développé, elle se retrouve en compétition avec une industrie générique composée de firmes identiques vendant un antibiotique traitant la même infection que l'antibiotique nouvellement breveté de la firme. Dans ce contexte, nous trouvons que la demande pour le nouvel antibiotique et pour l'antibiotique générique dépend de la valeur accordée par les individus au fait d'être en santé, du niveau des réservoirs d'efficacité de traitement et des qualités intrinsèques de chaque antibiotique.

Si la firme décide de développer un antibiotique appartenant à une nouvelle classe, la firme contrôle son propre réservoir d'efficacité pour la durée du brevet octroyé et l'industrie générique exploite un réservoir distinct. La firme qui désire maximiser ses profits intertemporels doit donc tenir compte des contraintes à la vente de son antibiotique que sont l'évolution de son propre réservoir d'efficacité et l'évolution du réservoir de l'industrie générique.

Toute maximisation du profit par un monopoleur implique d'égaliser à toutes les périodes le revenu marginal de la vente de l'antibiotique à son coût marginal total de production. Dans le contexte où il existe deux réservoirs distincts d'efficacité, le coût marginal total inclut bien sûr le coût marginal de production, auquel est ajouté le coût d'opportunité d'utiliser maintenant le réservoir contrôlé par la firme qui dépend de la valeur accordée par la firme à son réservoir. La firme innovatrice doit également prendre en compte l'impact sur son coût marginal total du coût d'opportunité lié à l'exploitation du réservoir concurrent par l'industrie générique.

Nous concluons que la firme doit accorder une valeur implicite positive à son propre réservoir d'efficacité de traitement. La valeur accordée au réservoir doit être équivalente à l'accumulation future jusqu'à la fin du brevet des revenus marginaux de la firme attribuable au niveau de son réservoir d'efficacité. Cette valeur implicite doit converger vers zéro à mesure qu'approche l'échéance du brevet puisque la firme accorde de moins en moins d'importance à son réservoir d'efficacité. La vitesse à laquelle la valeur implicite converge dépend du facteur d'escompte influencé par la préférence pour le présent de la firme innovatrice. Plus la firme préfère des revenus maintenant, plus elle attribuera une faible valeur au niveau futur de son réservoir.

Nous concluons également que la firme innovatrice, dans ce contexte, doit accorder une valeur implicite négative, tendant vers zéro à mesure qu'approche l'échéance du brevet, au réservoir d'efficacité de traitement de l'industrie générique concurrente. La valeur implicite doit être équivalente à l'accumulation future jusqu'à la fin du brevet des revenus marginaux que la firme innovatrice n'a pas gagnés dû au niveau du réservoir d'efficacité de traitement concurrent. La firme devrait, comme pour son propre réservoir, escompter les revenus marginaux selon sa préférence pour le présent. Pour la valeur accordée au réservoir concurrent les revenus marginaux devraient aussi être escomptés selon la qualité intrinsèque de l'antibiotique concurrent qui accélère l'escompte des revenus marginaux perdus dû à l'impact du réservoir de l'industrie concurrente. De la même manière, l'impact du niveau du réservoir concurrent sur la fraction des individus utilisant l'antibiotique concurrent devrait aussi positivement influencé le facteur d'escompte.

Si la firme décide plutôt de développer un antibiotique analogue, elle partagera un réservoir d'efficacité commun déjà entamé par l'industrie générique. La firme innovatrice doit donc tenir compte de la contrainte que représente l'évolution de son réservoir partagé si elle désire maximiser ses profits intertemporels. Dans ce contexte où il n'y a qu'un seul réservoir d'efficacité de traitement disponible, la firme doit aussi égaliser son revenu marginal à son coût marginal total à toutes les périodes. Son coût marginal de production doit tenir compte de la valeur que la firme accorde au réservoir commun

d'efficacité de traitement.

Nous concluons que la firme devrait accorder une valeur implicite positive à ce réservoir commun. La valeur accordée par la firme doit, comme précédemment, être équivalente à l'accumulation future jusqu'à la fin du brevet de ses revenus marginaux attribuables au niveau du réservoir d'efficacité commun. Cette valeur doit tendre vers zéro à mesure qu'approche l'échéance du brevet. Les revenus marginaux devraient être escomptés de la même manière que devraient l'être ceux contribuant à la valeur implicite accordée au réservoir concurrent de l'industrie générique dans le cas où la firme innovatrice choisie de développer la nouvelle classe. Ainsi, la préférence pour le présent, la qualité intrinsèque de l'antibiotique concurrent et l'impact du niveau du réservoir commun sur la fraction des individus utilisant l'antibiotique concurrent influencent tous positivement l'escompte des revenus marginaux.

Nous terminons l'analyse en conjecturant que la prise de décision entre le développement d'une nouvelle classe ou d'un antibiotique analogue devrait dépendre en premier lieu du niveau du réservoir déjà exploité par l'industrie générique et en deuxième lieu de la qualité intrinsèque de l'antibiotique générique concurrent. Un haut niveau du réservoir de l'industrie générique devrait faire tendre la décision vers le développement d'un antibiotique analogue tandis qu'une grande qualité intrinsèque de l'antibiotique générique devrait plutôt faire tendre la décision vers le développement d'une nouvelle classe d'antibiotiques.

En conclusion, nous sommes conscients des limites de notre analyse qui sont particulièrement dues à notre modèle stylisé ne considérant que deux antibiotiques pour une infection. La réalité est beaucoup plus complexe, plusieurs antibiotiques différents pouvant guérir plusieurs infections différentes. Nous avons également ignoré la dynamique du nombre d'individus infectés. Ce mémoire constitue tout de même un début dans la compréhension de la prise de décision d'investissement en R&D d'antibiotiques à laquelle la recherche future pourra s'intéresser. Il serait également possible d'élargir notre analyse en admettant une efficacité de traitement renouvelable.

Bibliographie

- Becker, D., M. Selbach, C. Rollenhagen, M. Ballmaier, T. Meyer, M. Mann et D. Bumann. 2006, «Robust Salmonella Metabolism Limits Possibilities for New Antimicrobials», *Nature*, vol. 440, p. 303–307.
- Coates, A., G. Halls et Y. Hu. 2011, «Novel Classes of Antibiotics or More of the Same ?», *British Journal of Pharmacology*, vol. 163, p. 184–194.
- Fischer, C. et R. Laxminarayan. 2005, «Sequential Development and Exploitation of an Exhaustible Resource : Do Monopoly Rights Promote Conservation ?», *Journal of Environmental Economics and Management*, vol. 49, n° 3, p. 500 – 515.
- Herrmann, M. 2010, «Monopoly Pricing of an Antibiotic Subject to Bacterial Resistance», *Journal of Health Economics*, vol. 29, p. 137-150.
- Herrmann, M. et G. Gaudet. 2009, «The Economic Dynamics of Antibiotic Efficacy under Open Access», *Journal of Environmental Economics and Management*, vol. 57, p. 334-350.
- Herrmann, M. et R. Laxminarayan. 2010, «Antibiotic Effectiveness : New Challenges in Natural Resource Management», *Annual Review of Resource Economics*, vol. 2, p. 4-14.
- Herrmann, M. et B. Nkuiya. 2013, «Endogenous Substitution between Antibiotics under Open Access to the Resource of Antibiotic Efficacy», Working paper, CREATE.
- Herrmann, M., B. Nkuiya et A.-R. Dussault. 2013, «Innovation and Antibiotic Use within Antibiotic Classes : Market Incentives and Economic Instruments», *Resource and Energy Economics*, vol. 35, p. 582-598.
- Laxminarayan, R. et G. M. Brown. 2001, «Economics of Antibiotic Resistance : A Theory of Optimal Use», *Journal of Environmental Economics and Management*, vol. 42, p. 183-206.
- Mechoulan, S. 2007, «Market Structure and Communicable Diseases», *Canadian Journal of Economics*, vol. 40, p. 468-492.
- Tirole, J. 1989, *The Theory of Industrial Organisation*, Cambridge, Massachusetts, London, England, ISBN 0-262-20071-6.

Wilens, J. et S. Msangi. 2003, *Dynamics of Antibiotic Use : Ecological versus Interventionist Strategies to Manage Resistance to Antibiotics*, *Battling Resistance to Antibiotics and Pesticides : An Economic Approach*. Resources for the Future, Washington, DC, pp. 17-41.