

# Des politiques publiques efficaces de soutien à l'innovation pharmaceutique : Royaume-Uni et Espagne

**Le Royaume-Uni et l'Espagne ont mis en place, en partenariat avec les industriels, des politiques en faveur de l'industrie pharmaceutique innovante. Ces politiques sont efficaces, si l'on en juge d'après la croissance des dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques dans ces pays. La France peut-elle tirer parti des expériences de ses deux voisins ?**

par Antoine Masson,  
Conseil général des Mines

Le Royaume-Uni est le leader européen, et de loin, en matière de dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques : 5,1 G€ en 2001 et 5,3 G€ en 2002 (1) (soit environ deux fois le niveau de la France). Il est en deuxième position pour la production (derrière la France), et en troisième position pour le solde commercial et le marché intérieur (2). Parmi les cinq premières sociétés pharmaceutiques mondiales, 2 sont britanniques (3) : GSK et AstraZeneca. En matière d'entreprises de biotechnologies, le Royaume-Uni est aussi au premier rang européen. Dans le domaine pharmaceutique, l'Espagne n'est ni un grand marché

(moins de la moitié du marché français), ni un grand producteur (environ le tiers de la France). Et il n'y a aucune entreprise espagnole parmi les 40 premières sociétés pharmaceutiques mondiales. La R&D des entreprises se situe encore à un niveau modeste : 20 % environ du niveau français, en 2002 (4). Mais le marché est très dynamique (environ 10 % par an de croissance ces dernières années) et la croissance des dépenses de R&D des entreprises est très forte : en moyenne 13 % par an entre 1995 et 2002 (5), contre 4 % par an en moyenne en France pour la même période (6). Comment expliquer ce dynamisme espagnol ? Est-il durable ?

## Le partenariat entre administrations et entreprises, facteur clé du succès britannique

Le succès britannique en pharmacie tient, aux dires de nombreux industriels, à l'environnement *business oriented* et à la qualité de la relation entre le Gouvernement et les industriels du secteur. Cette qualité se manifeste par la création de multiples *task forces* regroupant des représentants de l'Etat et des professions.

La **Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force** (PICTF) a travaillé entre avril 2000 et mars 2001. Co-présidée par le ministre de la Santé et le président d'AstraZeneca, elle a formulé, dans un rapport préfacé par le Premier ministre Tony Blair (7), des propositions pour améliorer la compétitivité

britannique en matière de pharmacie. Ces propositions, au nombre de 69, ont été, pour la plupart, mises en œuvre. Depuis la fin des travaux, les ministres concernés et les présidents des principaux laboratoires pharmaceutiques se retrouvent tous les six mois, afin d'examiner ensemble tous les sujets d'intérêt commun. Et, entre deux réunions, les services de l'administration et les industriels se rencontrent pour faire le point de l'état d'avancement des dossiers. L'intérêt de cette organisation est double : d'une part, les questions relatives à la compétitivité de l'environnement britannique pour l'industrie pharmaceutique sont évoquées régulièrement au niveau de tous les ministres concernés et, d'autre part, les services de l'administration, le sachant, traitent ces questions en priorité.

La **Bioscience Innovation and Growth Team** (BIGT) a travaillé entre janvier et novembre 2003, à la demande du secrétaire d'Etat à la Science et à la Technologie et du ministre de la Santé. Sa mission était d'identifier les obstacles affectant la compétitivité du secteur des biosciences au Royaume-Uni et de faire des recommandations. Le groupe de travail était présidé par un *venture capitalist* et constitué de repré-

(1) Source : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA).

(2) Données 2002 - Source : EFPIA.

(3) Classement 2002 pour les médicaments de prescription, *Scrip Magazine*, février 2004 : n° 2 GSK, n° 4 AstraZeneca.

(4) Source : EFPIA.

(5) Source : Périodique *Farmindustria*, verano 2003, p. 8.

(6) Source : MJER.

(7) Préface dans laquelle figure la phrase suivante : « A key feature in maintaining the UK's attractiveness will be effective partnership at the highest level between Government and industry ».

sentants des professions et administrations concernées. Le rapport final, intitulé « Bioscience 2015 » (8) et préfacé par Tony Blair, propose en particulier, à partir de l'idée qu'il ne serait pas sage que le système de santé n'ait plus de fournisseurs nationaux, de créer une agence nationale d'essais cliniques, s'appuyant sur les hôpitaux et les instituts de recherche publics et ayant vocation à mener, pour partie, des travaux de collaboration public-privé.

La **Healthcare Industries Task Force (HITF)** a été créée en novembre 2003 et a remis ses conclusions en novembre 2004. Elle était co-présidée par un des sous-secrétaires d'Etat à la Santé et par un industriel. Les ministres ou responsables politiques des ministères concernés en faisaient partie, de même que les principaux dirigeants de l'industrie des dispositifs médicaux. Son mandat était de formuler des propositions pour stimuler la croissance et la performance de l'industrie britannique des dispositifs médicaux, tout en maximisant les bénéfices pour les patients. Comme pour la PICTF, les modalités de travail étaient transparentes : le programme de travail détaillé, les compte rendus des réunions étaient disponibles sur le site Internet du *Department of Health* (9). En bref, au Royaume-Uni, les contacts entre les ministres concernés et les dirigeants industriels de la pharmacie sont organisés de manière telle qu'un travail partenarial en profondeur se fait entre administration et entreprises.

## Le PPRS : 45 années de relations contractuelles

Le **Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)** est l'aboutissement d'un mode de relation contractuel entre l'Etat (*Department of Health*) et l'industrie pharmaceutique pour la régulation des prix des médicaments, qui remonte à la fin des années cinquante. Au départ, il s'agissait d'avantages fiscaux pour les entreprises ayant une activité industrielle au Royaume-Uni. Petit à petit, le système a évolué jusqu'à sa forme actuelle.

Le PPRS est une convention entre la principale organisation professionnelle de la profession (10) et le *Department*

*of Health* (11). Pour une entreprise, l'adhésion à la convention est libre, mais, dans la pratique, les entreprises adhérentes couvrent la quasi-totalité des ventes au *National Health Service* (NHS). La compréhension du mécanisme et du mode de gestion du PPRS n'est pas facile ; les industriels disent en plaisantant que, chez eux, il faut un an à un nouveau directeur financier pour tout comprendre... Pour les entreprises qui n'adhèrent pas au PPRS, le *Department of Health* (DH) peut, de manière discrétionnaire, fixer les prix ainsi que les reversements qui lui sont faits.

À la date de rédaction de cet article (décembre 2004), la convention en vigueur couvre la période 1999-2004. Le PPRS 1999-2004 couvre les médicaments de marque vendus au NHS, c'est-à-dire environ 80 %, en valeur, des achats de médicaments du NHS (12). Il ne couvre donc ni les médicaments génériques, ni les produits OTC (13). Les médicaments génériques sont régis par le *Statutory Maximum Price Scheme* (2000), qui fixe des prix maximum.

Le mécanisme de base est le suivant (14) :

- les prix pour les nouvelles substances actives sont libres ;
- si le « taux de profit » (*return on capital*) de l'entreprise, déterminé par le DH à partir de données comptables fournies par l'entreprise (15), est supérieur à 29,4 %, l'entreprise doit soit baisser ses prix, soit verser ses profits en excès au DH ; les dépenses de R&D de l'entreprise dans le monde sont déductibles du profit jusqu'à un certain pourcentage des ventes au NHS (16), ce qui donne un avantage aux entreprises ;
- les prix de tous les médicaments de marque, une fois fixés par l'entreprise ou par le DH, ne peuvent être augmentés, sauf si le taux de profit passe en dessous de 8,5 % ;
- pour les produits correspondant à des variations de formulation, de présentation ou de conditionnement de produits existants, les prix ne sont pas libres : ils doivent être notifiés au DH, qui peut s'opposer dans un délai de 3 semaines. Dans la pratique : les entreprises proches du seuil de 29,4 % ajustent leur activité pour rester en dessous de

ce seuil, et les dépassements sont rares ; les hausses de prix accordées par le DH sont de faible impact financier pour le NHS.

Pour les entreprises qui n'ont pas ou peu d'activités de production ou de R&D au Royaume-Uni, il existe des régimes particuliers fonctionnant suivant les mêmes principes. Ces régimes (17) permettent soit de prendre en compte leurs activités de production ou de R&D à l'étranger, soit de remplacer le « taux de profit » par un « taux de retour sur ventes » (*return on sales*).

Par ailleurs, le PPRS 1999-2004 impose une baisse de 4,5 %, au 1<sup>er</sup> octobre 1999, des prix des médicaments couverts par lui. Les entreprises peuvent moduler les baisses de prix en fonction des médicaments, à condition de rester à un taux moyen de 3,5 %.

En novembre 2004, un nouvel accord a été conclu entre l'ABPI et les pouvoirs

(8) *Bioscience 2015 - Improving National Health, Increasing National Wealth - A report to Government by the Bioscience Innovation and Growth Team*, November 2003 <http://www.bioindustry.org/bigreport/>

(9) <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/hitf/> (au 6 décembre 2004).

(10) *The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)*.

(11) associé aux gouvernements d'Écosse, d'Irlande du Nord et du Pays de Galles.

(12) Source : *Pharmaceutical Price Regulation Scheme - Seventh Report to Parliament*, December 2003, p. 1.

(13) OTC : *Over the Counter*. Il s'agit des médicaments accessibles sans ordonnance.

(14) Pour une description détaillée du PPRS 1999-2004, voir Masson A ; *PharmaFrance 2004, S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante*, Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, Conseil Général des Mines, mai 2004, pp. 26-30.

(15) Le taux de profit (t) est le rapport entre le profit « retraité » (P) et le capital « employé » (C), relatifs tous deux aux seuls produits fournis au NHS par l'entreprise :  $t = P/C$ . P et C sont établis tous deux chaque année par le DH à partir des données comptables auditées transmises par les entreprises : - C correspond au capital associé à la production, à la R&D et à la fourniture des produits au NHS. La part du capital affectée à l'exportation, calculée au prorata des ventes à l'exportation sur le total des ventes, n'est pas prise en compte.

- P est égal au total des ventes au NHS, duquel on enlève divers coûts et dépenses (coûts de fabrication des produits vendus au NHS, coûts de distribution, dépenses de promotion, dépenses administratives, frais généraux, dépenses de R&D...). Pour chaque entreprise, les coûts et dépenses déductibles du total des ventes au NHS sont établies par le DH à partir de règles soit figurant dans le PPRS (c'est le cas pour les dépenses de promotion, les dépenses de R&D et les coûts des biens importés), soit fixées discrétionnairement (par exemple pour les coûts de distribution, les frais généraux et administratifs).

(16) Jusqu'à 20 % du montant des ventes au NHS, avec un bonus de 0,25 % pour chaque molécule brevetée et dans la limite de 12 molécules (ce qui fait donc un maximum de 23 %).

(17) présentés de manière détaillée dans Masson A ; op. cit.

publics britanniques, pour la période 2005-2010, qui reste, dans son mécanisme, identique au précédent. Les principales modifications sont les suivantes :

- baisse de prix supplémentaire de 7 % au 1<sup>er</sup> janvier 2005 (également modulable) ;
- possibilité de déduire davantage de dépenses de R&D pour le calcul du taux de profit pour les grandes entreprises (18) ;
- hausse du seuil bas du taux de profit au dessous duquel l'entreprise peut prétendre à une hausse de prix, qui passe de 8,5 % à 12,6 %.

La compatibilité du PPRS avec le droit européen de la concurrence pose diverses questions :

- la disposition permettant des taux de profits supérieurs pour les entreprises effectuant de la R&D crée-t-elle une distorsion de concurrence sur le marché britannique au détriment de celles qui n'en font pas ?
- l'existence du PPRS peut-elle avoir pour conséquence que les prix sont indirectement déterminés par l'Etat sur des critères autres que l'utilité thérapeutique ?
- le mode de gestion du PPRS est-il transparent et peut-il donner lieu à des discriminations ?

Conformément aux dispositions de la directive de 1988 sur la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments (19), la convention 1999-2004 du PPRS a été communiquée à la Commission, qui n'a fait aucune remarque. Mais il ne semble pas que cette convention ait été examinée par la DG Concurrence au titre des aides d'Etat. Si tel avait été le cas, on aurait probablement vu ses avis en la matière étant publiés - quelles réponses elle aurait apporté à ces questions.

Le PPRS est-il un facteur d'attractivité pour la production et la R&D ? Pour les conventions anciennes, la réponse était clairement positive, au moins pour la R&D, comme l'indique une étude récente de l'Université de Cambridge (20). En effet, les dispositions favorables sur la R&D concernaient, semble-t-il, uniquement les activités effectuées sur le sol britannique.

Pour les conventions récentes, l'effet attractif direct du PPRS est moins net, dans la mesure où ces dispositions favorables concernent les dépenses de R&D effectuées dans le monde entier.

Mais le principal effet attractif du PPRS n'est sans doute pas là. Il réside dans le fait qu'il instaure un cadre dans lequel les règles de l'exercice de la régulation sont fixes, et qui permet de lancer les nouvelles substances, dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, avec liberté de prix. L'intérêt du PPRS, vu des entreprises, peut être résumé avec ces quatre mots : stabilité, prévisibilité, rapidité et liberté. Stabilité et prévisibilité engendrent la confiance, et c'est cette confiance, confortée par un environnement général favorable au secteur, qui incite les industriels à consolider leur présence au Royaume-Uni. Et un facteur clé, dans cette stabilité, c'est que l'Etat respecte les engagements pris dans le PPRS : il n'y a jamais eu, semble-t-il, de baisses unilatérales de prix ou de contributions exceptionnelles imposées aux entreprises. En bref, le PPRS est attractif non pas en tant que tel, mais parce qu'il contribue à l'établissement et au maintien d'un climat général attractif.

## Un encouragement à la R&D partenariale publique - privée et à la création de *start-up*

En matière de financements publics à la R&D dans le domaine de la santé, le Royaume-Uni se situe à un niveau inférieur à celui de la France : 0,13 % du PIB, contre 0,19 % pour la France, d'après l'OCDE (21). Mais, au Royaume-Uni, les concours publics à la R&D académique dans ce domaine semblent, plus qu'en France, être principalement affectés au financement de projets sur une durée limitée (22). Les financements publics aux projets proviennent pour l'essentiel :

- du *Department of Trade and Industry* (DTI) pour environ 880 M€ par an (23) ;
- et du *Department of Health* pour environ 770 M€ par an, principalement pour financer des travaux du NHS, dans

le cadre d'une procédure de décision centralisée (24).

A cela, il faut ajouter, pour la recherche académique en santé, des financements de projets en provenance des fondations caritatives privées (*charities*) (25), en particulier le Wellcome Trust, et des entreprises.

Cette importance quantitative du financement par projets crée une incitation pour les universités à la recherche de concours extérieurs et, par voie de conséquence, de partenariats avec le privé. Mais il y a d'autres incitations :

- le programme LINK, du DTI, qui finance à 50 % les projets de collaboration entre la recherche académique et les entreprises (en particulier, 22 M€ pour la génomique appliquée, 11 M€ pour la bio-remédiation, en pluriannuel) ;
- le programme *Biotechnology Exploitation Platform* du DTI, qui finance le transfert de technologie de la

(18) Jusqu'à 20 % du montant des ventes au NHS, avec un bonus de 0,25 % pour chaque molécule brevetée et dans la limite de 20 molécules (ce qui fait donc un maximum de 25 %).

(19) La directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 spécifie : « Lorsque un Etat membre adopte un système de contrôle direct ou indirect des profits réalisés par les responsables de la mise sur le marché de médicaments, il publie dans une publication appropriée et communique à la Commission les informations suivantes :

- la ou les méthodes utilisées dans l'Etat membre concerné pour définir la rentabilité : bénéfique sur ventes et/ou rendement du capital ;

- l'éventail des taux de profits autorisés à ce moment pour les responsables de la mise sur le marché de médicaments dans l'Etat membre concerné ;

- les critères selon lesquels les taux de profit de référence sont octroyés individuellement aux responsables de la mise sur le marché, ainsi que les critères en vertu desquels ils seront autorisés à conserver des bénéfices excédant leur taux de référence dans l'Etat membre concerné ;

- le pourcentage maximum de profit que tout responsable de la mise sur le marché de médicaments est autorisé à conserver au-delà de son taux de référence dans l'Etat membre concerné.

Ces informations sont mises à jour une fois par an ou lorsque des changements importants sont opérés. »

(20) Cf. Lane C., Probert J., *Globalisation and its Impact on Competitiveness : the case of the British and German Pharmaceutical Industry*, ESRC, University of Cambridge, Juin 2003, p. 6 : « British-based firms are seen to benefit from the differential pricing system, the indirect subsidy it provides for R&D [...], and the stability and consistency of the PPRS over the last 40 years has also been an advantage ».

(21) Cf. *Science, technologie et industrie - Tableau de bord de l'OCDE*, OCDE, 2003, p. 37.

(22) Source : *Actualités scientifiques au Royaume-Uni*, Ambassade de France au Royaume-Uni, Service Science et Technologie, mai 2003.

(23) Source : Note interne - DTI, budget 2003/04 probablement.

(24) Source : DTI cité par Ambassade de France au Royaume-Uni, Service Science et Technologie.

(25) Au total, le financement des *charities* à la R&D en santé est d'environ 800 M€ par an (540 M£). Source : *Department of Health* <http://www.sbri.org.uk/DH.asp>

recherche académique vers les entreprises (9 M€ de dotation) ;

- le programme *Small Business Research Initiative* (SBRI), du Small Business Service, qui vise, sur le modèle du *Small Business Innovation Research* (SBIR) américain, à attribuer 2,5 % des crédits publics externalisés de R&D (d'un montant total annuel d'environ 1,45 G€, toutes disciplines confondues) à des PME, sur la base d'appels à projets déterminés par les ministères ou instituts concernés.

Par ailleurs, il existe des aides spécifiques du DTI pour les *start-up* en biotechnologies (incubateurs, *seed capital*...). Le montant annuel de l'ensemble des aides à l'innovation (y compris le SBRI) bénéficiant aux entreprises de biotechnologies est évalué à 29 M€ (26).

Le programme SBRI paraît, dans son principe, mériter une mention particulière, dans la mesure où il présente de nombreuses caractéristiques intéressantes :

- incidence directe pratiquement nulle sur les finances publiques (fléchage de crédits existants) ;

- cohérence scientifique des travaux financés avec les objectifs de l'organisme financeur (c'est lui seul qui décide) ;

- perspectives commerciales fortes pour l'entreprise sélectionnée, dans le cas d'un financement par le DH ; elle a, en effet, de bonnes chances de devenir fournisseur du DH, puisque, *a priori*, la technologie développée répond à un besoin qu'il a exprimé.

## Leader européen dans le domaine des sociétés spécialisées en biotechnologies

Le Royaume-Uni est le leader européen dans le secteur des sociétés spécialisées en biotechnologies : n° 1 pour le nombre d'emplois (18 700, loin devant la France, qui n'a que 4 500 emplois dans ce secteur), n° 1 pour la capitalisation totale du secteur (22,6 G€, contre 1,6 G€ en France) et n° 1 pour le chiffre d'affaires annuel (4,2 G€ contre 0,9 G€ pour la France) (27).

Ce *leadership* s'explique à la fois par l'histoire et par le volontarisme politique.

Historiquement, les premières sociétés de biotechnologies européennes ont émergé, dès les années 1980, des centres universitaires d'Oxford et de Cambridge. On peut supposer que la création des premières *spin-off* se fit sur le modèle américain : quelques scientifiques à la fibre entrepreneuriale, en liaison informelle avec les milieux financiers et industriels et sans soutien gouvernemental particulier.

Puis, les années 1990 ont été marquées par un volontarisme politique pour encourager les transferts de technologie et l'essaimage. D'une part, la recherche partenariale publique-privée a, comme on l'a vu, été favorisée et, d'autre part, l'Etat a financé de nombreux dispositifs locaux (fonds d'incubation, plate-formes d'exploitation de brevets, incubateurs...). Après les « historiques » de Cambridge (n° 1 européen aujourd'hui) et d'Oxford, d'autres *bioclusters* (28) se sont développés : l'Écosse, le Nord-Ouest... Mais il ne semble pas que les soutiens publics directs aux entreprises spécialisées en biotechnologies aient été importants (29)

L'aide publique à la création de *spin-off* fait aujourd'hui débat au Royaume-Uni, la question étant de savoir s'il n'est pas préférable, et moins coûteux pour la collectivité, d'aider à passer des licences. Par exemple, le *Lambert Review of Business-University Collaboration*, publié en décembre

2003, suspectant que, ces dernières années, les financements publics n'ont pas été suffisamment axés sur la qualité, suggère de les concentrer sur des projets de haute qualité (la qualité étant appréciée d'après la capacité à attirer des financements privés) (30).

## Une politique efficace

En définitive, il apparaît que le Royaume-Uni dispose, en matière d'attractivité pour les industries pharmaceutiques et biotechnologiques, de nombreux atouts :

- une relation confiante et nourrie entre le Gouvernement et les entreprises pharmaceutiques ;

- un exercice prévisible de la régulation des dépenses de médicaments, qui per-

(26) Source : Note interne DTI.

(27) Source : Kopp P., *Le secteur français des biotechnologies*, décembre 2003, p. 33 (données compilées par l'auteur). L'année de référence n'est pas précisée, mais il s'agit probablement de l'année 2001.

(28) On appelle *biocluster* une zone dans laquelle se mettent en réseau recherche académique, industrie, financements privés et pouvoirs publics.

(29) UK Biotechnology Industry, July 2003, *House of Commons, Trade and Industry Committee*, pp. 23-25 : « In the UK there are a variety of schemes that biotechnology firms can access. Few actually involve direct financial support. This contrasts with Germany where we heard of quite extensive funding being given to small biotech firms. [...] In comparison with the other countries we visited these schemes are small. [...] For the most part, for the [British] companies we spoke to at least, government funding played a negligible role in their establishment and subsequent growth. The need for a well funded research base was reiterated to us frequently by the companies. However, there seemed no particular appetite for public subsidies or grants to companies and [...] the main request was for better private funding ».

(30) *Lambert Review of Business-University Collaboration*, December 2003, p. 60. [http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations\\_and\\_legislation/lambert/consult\\_lambert\\_index.cfm](http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations_and_legislation/lambert/consult_lambert_index.cfm)

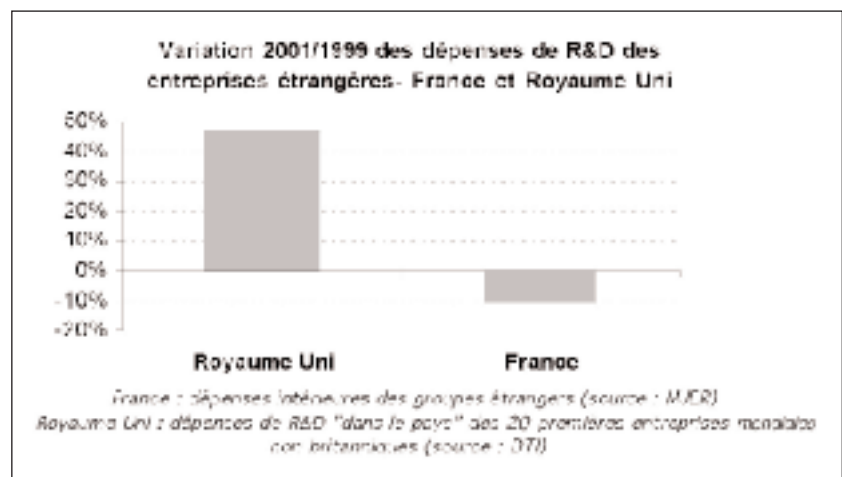


Fig. 1.

met aux entreprises de fixer librement le prix des nouvelles substances actives et de prendre en compte leurs dépenses de R&D ;

- une politique nationale d'encouragement à la recherche partenariale publique-privée et à la création de *start-up* ;
- la présence de *bioclusters* importants.

Il n'est donc pas surprenant que statistiques et annonces favorables s'accroissent :

- Pfizer a transféré dans son centre de Sandwich une partie de ses activités de R&D exercées en France et en Allemagne ;
- Genzyme, société américaine de biotechnologies, a annoncé en janvier 2004 sa décision d'installer son centre de recherche européen à Cambridge (150 créations d'emplois) (31) ;
- GSK a annoncé, en mars 2004, sa participation, pour un montant de 64 M€, à la création d'un nouveau centre de recherche à Londres (400 emplois, dont 200 créés) utilisant les techniques d'imagerie médicale, en partenariat avec l'Imperial College et le NHS (32) ;
- AstraZeneca a annoncé, également en mars 2004, pour ses activités de R&D au Royaume-Uni, des investissements d'un montant de 107 M€ et la création de 550 emplois nouveaux. Ces investissements font partie d'un programme de 8 ans, au terme duquel AstraZeneca aura investi, fin 2006, 1,45 G€ au Royaume-Uni (33).

- les dépenses de R&D des *big pharma*s étrangères (34) sont passées de 500 M€ en 1999 à 733 M€ en 2001, soit une augmentation de 47 % (35), alors qu'en France, pour la même période, les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques étrangères ont diminué de 11 %, passant de 729 à 657 M€ (36) (voir la figure 1).

## En Espagne, la construction d'une base industrielle innovante

Depuis la fin des années 1980, le gouvernement espagnol a entrepris d'encourager la recherche des entreprises

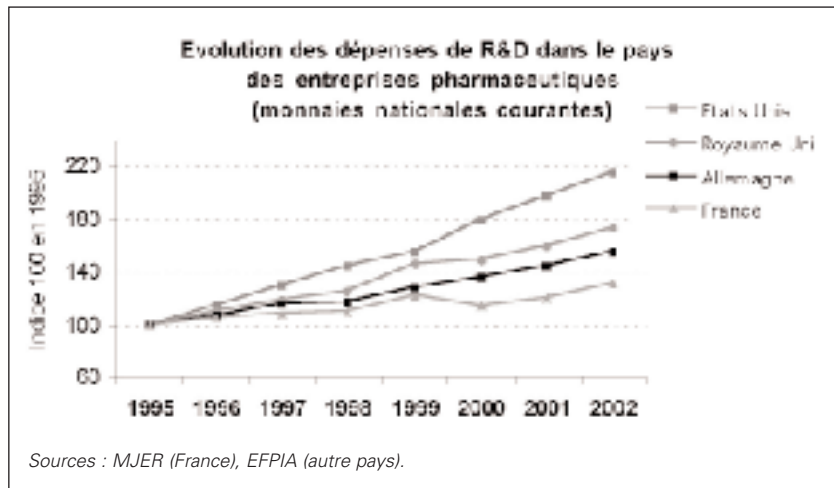


Fig. 2.

pharmaceutiques, d'abord espagnoles, puis étrangères.

Les entreprises pharmaceutiques déclarées éligibles recevaient, sur la base des éléments fournis à l'administration, un certain nombre d'avantages :

- l'accélération des procédures pour la fixation des prix des médicaments ;
- l'augmentation des prix à chaque procédure de révision ;
- la possibilité d'augmenter les prix des médicaments en fonction de l'augmentation des dépenses de R&D ;
- l'accès plus rapide et direct aux aides économiques, du fait que l'entreprise est audité annuellement.

Compte tenu de ces avantages, certaines entreprises étrangères, qui n'avaient pas d'activité de R&D, ont jugé intéressant de devenir éligibles aux avantages du plan et ont donc pris la décision de faire de la R&D en Espagne. Depuis cette date, le plan a évolué. Il s'appelle maintenant Profarma II. Mais sa logique est proche de celle du plan initial. Sur la base d'informations auditées, les entreprises peuvent être déclarées qualifiées dans Profarma II par le ministère de la Science et de la Technologie. En fonction de l'intensité de leurs activités de R&D ou de production en Espagne, elles sont classées en divers groupes.

Le classement dans Profarma II donne, comme avantage direct, un accès préférentiel et rapide aux programmes publics espagnols d'aide à l'innovation et à la R&D. Mais les principaux bénéfices, pour les entreprises qualifiées, sont indirects :

- un avantage pour la négociation des prix des médicaments avec le ministère de la Santé ; bien que cela ne figure dans aucun texte, il semble qu'un bon classement dans Profarma II soit un élément favorable à l'entreprise pour la fixation du prix de ses médicaments par le ministère de la Santé (dans le passé, cet avantage était quantifié. Il ne l'est plus maintenant) ;
- une réduction, pendant la durée du *Pacto*, décrit ci-après, de la contribution de l'entreprise au financement de la recherche publique ; cet avantage n'est pas négligeable, car la réduction peut aller jusqu'à 0,2 % du montant des ventes à la sécurité sociale (37).

Ce sont ces avantages indirects, plus que l'accès préférentiel aux aides économiques, qui motivent, pour une entreprise, l'adhésion à Profarma II.

(31) Cf. <http://www.planetark.com/dailynewsstory.cfm/newsid/23461/story.htm>

(32) Cf. <http://www.gsk.com/media/pressreleases.htm>

(33) Cf. <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/1524.aspx>

(34) Il s'agit de la somme des dépenses de R&D réalisées au Royaume-Uni de Pfizer (qui pèse, à lui seul, 502 M€ en 2002), Eli Lilly (113 M€ en 2002), Roche (83 M€ en 2002), MSD, Novartis, American Home Products, BMS et Johnson & Johnson. Le total pour 2002 est de 914 M€.

(35) Source : DTI - *R&D Scoreboard* [http://www.innovation.gov.uk/projects/rd\\_scoreboard/introfr.html](http://www.innovation.gov.uk/projects/rd_scoreboard/introfr.html)

(36) Source MJER.

(37) Par exemple, le classement dans le groupe le plus favorable de Profarma II d'une entreprise dont les ventes à la sécurité sociale sont de 350 M€ aura pour effet d'augmenter de 700 000 € son résultat avant impôt, par rapport à une situation où, toutes choses égales par ailleurs, elle ne serait pas classée dans Profarma II.

(38) Source : Ministerio de Ciencia y Tecnología, *Profarma II : Promoción de la I+D+i en la Industria Farmacéutica y Veterinaria - Convocatoria 2002 - Informe General*, <http://www6.mcyt.es/idlap/>.

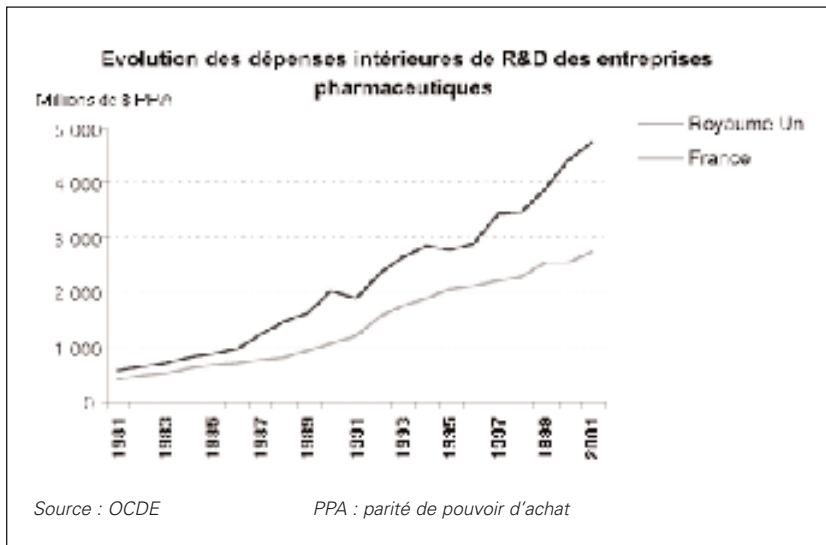


Fig. 3.

Dans la pratique (38), pour les médicaments à usage humain, les entreprises classées dans Profarma II représentent 84 % du marché. Toutes les *big phar-mas* ayant une présence significative sur le marché espagnol y sont, à l'exception notable de GSK.

Mais au-delà, on peut voir dans Profarma II un outil pour créer et entretenir des canaux de communication entre le Gouvernement et les entreprises pharmaceutiques : les entreprises souhaitant être éligibles transmettent volontairement au Gouvernement des informations précises sur leurs activités de production ou de R&D ; elles sont périodiquement auditées par un comité scientifique... Ceci crée une relation positive, ce qui, en termes de bénéfices pour l'attractivité du territoire national, n'est pas négligeable. En effet, l'industrie pharmaceutique, dont l'activité est très réglementée, est très sensible à la qualité de ses relations avec les pouvoirs publics.

## L'intermède du *Pacto* (2002-2004)

Le *Pacto* désigne une convention, couvrant les années 2002 à 2004, entre Farmaindustria, organisme professionnel de l'industrie pharmaceutique, et les pouvoirs publics. Cette convention peut être qualifiée d'intermède dans la mesure où le nouveau gouvernement,

issu des élections de mars 2004, a annoncé sa volonté de ne pas la renouveler. Son mécanisme original, qui permet un couplage entre politique d'achat et politique industrielle, mérite cependant d'être examiné.

Du côté du ministère de la Santé, le principal engagement est de maintenir un cadre réglementaire stable et prévisible. Du côté de Farmaindustria, les engagements sont les suivants :

- augmenter les investissements (39) en R&D de l'industrie pharmaceutique d'un pourcentage supérieur à celui de l'accroissement du produit intérieur brut ;
- atteindre, pour la période 2002-2004, un montant total d'investissements en R&D de 1 352,28 M€, dont un tiers au moins dans des centres externes ;
- apporter, sur la période 2002-2004, un financement d'environ 300 M€, modulable en fonction de l'augmentation des ventes au système national de santé (SNS) et de celle du PIB, afin de financer des projets de recherche d'intérêt général.

L'accord peut être révisé si le taux de croissance annuel des ventes au SNS dépasse 9,5 % (40).

La contribution financière de la profession à la recherche « d'intérêt général » est la nouveauté majeure du *Pacto* 2002-2004. Aux termes du précédent accord, une contribution financière d'un montant équivalent était versée par les entreprises au budget général de l'Etat, sans affectation particulière.

L'accord pour 2002-2004 a pour conséquence que cette contribution est maintenant affectée à la R&D. Cette contribution est remise à l'Institut Carlos III, organisme public rattaché au ministère de la Santé et finançant la R&D dans le domaine de la santé.

Dans la pratique, cette contribution sert à financer, après appel d'offre, des projets de R&D d'instituts publics. La profession n'intervient ni dans l'élaboration des appels à projets, ni dans le choix des projets. Et il n'y a pas de condition de collaboration avec le secteur privé pour bénéficier de ces financements.

Dans la pratique, donc, tout se passe comme si l'Etat avait augmenté d'environ 100 M€ par an son financement à la R&D publique à partir de 2002. Il s'agit d'un saut quantitatif important : les dépenses de R&D publique dans le domaine de la santé en 1999 s'élevaient à environ 310 M€ (41). La contribution des entreprises a représenté 57 % du budget pour 2003 de l'Institut Carlos III (42).

Pour l'année 2002, première année couverte par le *Pacto*, le seuil de 9,5 % pour la croissance des ventes au SNS a été dépassé (le taux fut de 9,9 %). Les parties signataires de l'accord ont convenu d'une augmentation de 13 M€ de la contribution de la profession, ce qui a eu pour conséquence de la porter à 112 M€ (43).

Les règles pour déterminer la contribution financière individuelle de chaque entreprise ne figurent pas dans le *Pacto*. Elles font l'objet d'un autre accord, interne à la profession. Cette contribution individuelle est composée d'une part fixe et d'une part variable, dont les modalités de calcul, qui n'ont pas été rendues publiques, sont les suivantes :

- la part fixe est un pourcentage des ventes de l'entreprise à la sécurité

(39) Il semble que le terme d'« investissements » couvre à la fois les dépenses courantes et les investissements proprement dits.

(40) Si le taux de croissance du PIB nominal est supérieur à 5,5 %, ce qui a été le cas en 2002 et 2003. Dans le cas contraire, l'accord peut être révisé si l'écart entre les taux de croissance des ventes au SNS et du PIB nominal est supérieur à 3 points. Pour une description plus complète du mécanisme du *Pacto*, voir Masson A., *op. cit.*, pp. 45-49.

(41) Source : OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l'OCDE*, 2003.

(42) Cf. Farmaindustria - *Annual Report 2002*, p. 15.

(43) *Ibid.* p. 15.

sociale ; ce pourcentage varie entre 0,9 et 1,1 %, en fonction du classement de l'entreprise dans Profarma II ; un classement dans le groupe le plus favorable correspond à un pourcentage de 0,9 % ; une entreprise non classée se voit attribuer un pourcentage de 1,1 % ; - la part variable est un pourcentage du chiffre d'affaires ; ce pourcentage varie entre 0 % et 2,5 %, suivant que cette croissance est en dessous d'un taux de référence (la croissance du PIB avec un facteur correcteur) ou au dessus.

La tenue des engagements de la profession en dépenses de R&D ne semble pas poser de problèmes. Pour l'année 2002, selon Farmaindustria (44), les dépenses de R&D ont été de 532 M€, soit 39 % du montant de l'objectif de dépenses total pour les trois années 2002, 2003 et 2004. Et 38 % de ce montant a été affecté à des centres externes (pour un objectif d'au moins un tiers).

Le *Pacto* n'a pas été notifié, ni communiqué à la Commission européenne.

Comme pour le PPRS britannique, on peut s'interroger sur l'appréciation qu'aurait porté la DG Concurrence s'il y avait eu notification du *Pacto*. Il est probable qu'elle n'aurait rien trouvé à redire sur le principe de la contribution financière de la profession à la R&D publique. Mais elle se serait peut-être interrogée, au titre de la réglementation *antitrust*, sur l'accord au sein de la profession pour moduler la contribution au financement de la recherche publique en fonction du classement dans Profarma II et du montant des ventes : peut-il être considéré comme un accord entre entreprises organisant les prix et, à ce titre, anticoncurrentiel ?

L'effet attractif direct du *Pacto* est faible. En effet, pour une entreprise, la modulation de la part fixe de la contribution financière en fonction du classement dans Profarma II, même si elle est toujours bonne à prendre, est trop faible pour être incitative.

Mais le principal effet attractif du *Pacto* est indirect : en garantissant une stabilité dans l'exercice de la régulation tant que le taux de croissance des ventes reste en dessous de 9,5 %, il permet aux entreprises d'envisager de bonnes perspectives de croissance, ce qui crée des conditions favorables pour le dévelop-

pement de la production et de la R&D (« l'argent appelle l'argent », dit-on souvent dans la profession). Il ne faut pas négliger, non plus, un autre effet possible du *Pacto*, celui sur la recherche externe aux entreprises. L'objectif d'au moins un tiers des dépenses sous-traitées à des centres externes peut contribuer à favoriser les partenariats public-privé. En France, le rapport analogue est d'un vingtième (45).

## Et après le *Pacto* ?

Le nouveau gouvernement espagnol issu des élections de 2004 et dirigé par José Luis Zapatero, ainsi qu'il l'avait annoncé dans son programme électoral, a pris ses distances avec le *Pacto*. Il considère son mécanisme comme non vertueux, en ce sens que les financements de l'industrie à la recherche publique sont d'autant plus importants que les ventes de médicament croissent plus fortement... alors que sa politique vise à ralentir cette croissance (qui fut de 12,0 % en 2003). De plus, du fait que le système repose sur des contributions volontaires, certaines sociétés ne paieraient pas leur part.

C'est ce qui explique l'annonce gouvernementale que le *Pacto* ne serait pas renouvelé et l'introduction, dans le projet de budget pour 2005, d'une taxe spécifique à l'industrie pharmaceutique. Cette taxe, qui varierait entre 1,5 % et 5 % (avec une moyenne de 2 %) des ventes des laboratoires, rapporterait environ 200 M€ au système national de santé. La moitié de ces recettes serait affectée à l'Institut Carlos III pour le financement de la recherche publique en santé, et l'autre moitié serait affectée aux communautés autonomes qui ont des compétences étendues en matière de santé. En fonction de leurs dépenses de R&D, les entreprises pourraient déduire jusqu'à 5 % du montant de leur taxe (46).

Le système annoncé par le gouvernement aura pour conséquence de doubler, par rapport au *Pacto*, la contribution des industriels. Au-delà d'un éventuel effet négatif sur les dépenses de R&D des entreprises, le principal impact défavorable de ce système sur l'attractivité de l'Espagne tien-

dra probablement au fait que la stabilité dans l'exercice de la régulation ne sera plus assurée. En effet, les caractéristiques de la taxe pourront varier chaque année à l'occasion des discussions budgétaires au Parlement.

Avec ce projet de réforme, qui ne semble pas avoir fait l'objet d'une concertation avec l'industrie, le gouvernement déplace, à l'avantage de la première, l'équilibre entre politique d'achat et politique d'attractivité. Cette volonté apparaît encore plus clairement quand on examine les autres mesures envisagées (baisse homogène des prix, déplacement). Il sera intéressant d'observer si les autres atouts de l'Espagne (crédit d'impôt-recherche très avantageux, motivation forte des personnels hospitaliers pour les essais cliniques, marché dynamique ces dernières années) seront suffisants pour entretenir la croissance des dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques dans le pays. A cet égard, il faudra sans doute aussi apprécier, dans cette évolution, l'influence d'autres mesures annoncées en novembre 2004 par le Gouvernement : suspension jusqu'en 2007 au moins du système actuel des prix de référence, baisse homogène des prix de 4 % en 2005 et de 2 % en 2006, mise en place d'une commission pour évaluer de l'apport thérapeutique réel des médicaments, baisse des marges des pharmaciens et des distributeurs (47).

## Quels enseignements pour la France ?

Dans l'Union européenne, les trois pays à industrie pharmaceutique forte sont le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France. Parmi ces pays, la France est celui qui a le moins bien suivi la dynamique américaine en matière de dépenses de R&D des entreprises.

Et, si l'on considère le niveau des dépenses, on voit que la France s'est nettement fait distancer par le Royaume-Uni.

(44) Cf. *Farmaindustria - Annual Report 2002*, p. 15.

(45) Source : MJER, chiffres 2001.

(46) Sources : *Les Echos*, 13 octobre 2004 - AFP, 29 septembre 2004.

(47) Sources : *La Tribune*, 25 novembre 2004 - *Les Echos*, 29 novembre 2004.

Le renforcement de l'attractivité de la France pour la R&D des entreprises pharmaceutiques nécessite un travail sur l'amélioration de la compétitivité de l'environnement pour ces entreprises : délais des administrations, incitations aux partenariats public - privé en R&D, organisation des hôpitaux publics pour les essais cliniques, soutien aux biotechnologies... Le modèle britannique des *task forces* de haut niveau, regroupant représentants de l'Etat et des entreprises, paraît bien adapté pour avancer sur ce type de sujets. C'est le choix qui a été fait : un Conseil stratégique pour les industries de santé, comprenant les ministres concernés et six dirigeants industriels, a été installé par le Premier ministre le 29 septembre 2004.

Mais l'analyse du PPRS britannique et, surtout, celle du *Pacto* espagnol montrent que, en plus d'actions pour améliorer l'environnement, on peut utiliser la politique d'achats publics de médicaments pour favoriser le financement par l'industrie pharmaceutique de la R&D sur le territoire national.

En France, la fonction d'acheteur public de médicaments est assurée, pour le compte des régimes d'assurance maladie obligatoires, par le Comité économique des produits de santé (CEPS), composé de représentants de l'Etat et des assurances maladies obligatoires et complémentaires. Compte tenu du fait que les assurances complémentaires abondent automatiquement, pour la quasi-totalité de leurs remboursements, la différence entre le prix des médicaments et le remboursement de l'assurance maladie obligatoire, le CEPS est dans une position de très gros acheteur (22,4 G€ en 2001) (48), position à peu près équivalente à celle du *Medicaid*

américain (49). Cette position le place en situation de négocier des contreparties, en matière soit de prix (ce que fait *Medicaid*), soit d'implantations industrielles, soit de dépenses de R&D des entreprises dans le pays.

Actuellement, le CEPS s'attache à négocier des contreparties uniquement en matière de prix faciaux et de remises de fin d'année. Il pourrait aussi négocier d'autres contreparties. En matière d'implantations industrielles, ceci semble difficile car les échelles de temps sont différentes entre investissements et prix. En revanche, pour ce qui concerne la R&D, le système espagnol de modulation de la contribution financière de l'entreprise en fonction de ses activités de R&D, paraît pouvoir être transposé dans le système français, sous réserve de vérification de sa compatibilité avec le droit européen de la concurrence. On peut, à cet égard, penser à deux solutions, qui permettraient de mieux valoriser la recherche publique française :

- une diminution du montant des remises de fin d'année ou de la taxe sur la promotion des médicaments, en contrepartie de partenariats avec des organismes de recherche publics avec une contribution minimale de l'entreprise ;
- l'affectation d'une partie du montant des remises de fin d'année ou de la taxe sur la promotion à un fonds qui financerait des projets de R&D partenariaux public - privé avec une contribution minimale de l'entreprise. Ce fonds, d'un montant annuel total de 100 M€, serait également doté par l'Etat et par un redéploiement des financements de l'assurance maladie à la R&D.

Toutes choses égales par ailleurs, ceci entraînerait une diminution, au moins en première analyse, des recettes pour l'assurance maladie. La question de savoir dans quelle mesure cette diminution devrait être compensée par des recettes ou des économies nouvelles devrait être examinée au vu de considérations plus larges. Il faudrait en particulier évaluer :

- l'impact en termes de cotisations sociales de l'augmentation de la R&D des entreprises ;
- l'impact sur le financement de l'hôpital public d'un accroissement de l'activité d'essais cliniques ;
- l'impact en termes de santé publique d'un développement de la R&D liée à la santé (proximité des patients avec les médicaments de demain) ;
- le caractère suffisant ou non de l'utilisation, par le CEPS de sa puissance d'achat : s'il apparaît que le CEPS ne l'utilise pas suffisamment aujourd'hui, ce Comité serait fondé à demander une contrepartie supplémentaire aux entreprises sous forme d'une augmentation du montant des remises de fin d'année et à affecter ces recettes supplémentaires au financement de la R&D. ●

(48) Source : Ministère de la Santé, DREES, *Comptes de la santé, 2001* - Remboursements de médicaments par les régimes d'assurance maladie obligatoires : 17,0 G€ - Remboursements de médicaments par les assurances complémentaires : 5,4 G€ - Ceci inclut les dépenses de distribution.

(49) Régime public d'assurance maladie pour les personnes nécessiteuses.



