



MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE

Conseil Général des Mines

PHARMAFRANCE 2004

*S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité
pour l'industrie pharmaceutique innovante*

✕ ✕ ✕

Antoine MASSON
Ingénieur en chef des mines

Conseil Général des Mines
Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie
20 av. de Ségur – 75353 Paris 07 SP
Tel. 33 (0)1 43 19 51 74 – Fax 33 (0)1 43 19 50 34
<http://www.cgm.org>

SOMMAIRE

PROPOSITIONS	5
INTRODUCTION	7
SYNTHÈSE	9
1– En matière de dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques, la France a « décroché »	10
2- De nombreux pays ont mis en œuvre des politiques volontaristes pour développer le secteur de la pharmacie/biotechnologies	14
3- La France a les moyens, si elle le souhaite, de revenir dans la course	17
 Chapitre 1 – Le Royaume Uni : un soutien gouvernemental clair et ancien en faveur de la pharmacie	 25
1-1 Le facteur clé du succès britannique : une relation confiante et nourrie entre le Gouvernement et les entreprises pharmaceutiques	25
1-2 Le PPRS : 45 années de relations contractuelles	26
1-3 Le NICE : une institution maintenant acceptée avec résignation par les entreprises	33
1-4 Le crédit d'impôt-recherche : un régime récemment mis en place	35
1-5 Un encouragement à la recherche partenariale public-privé et à la création de <i>start ups</i>	36
1-6 Une attention particulière sur les essais cliniques	38
1-7 Une position de leader européen dans le domaine des sociétés spécialisées en biotechnologies	39
1-8 Atouts et faiblesses du Royaume Uni	40
 Chapitre 2 – L'Espagne : la construction d'une base industrielle innovante	 42
2-1 Depuis la fin des années 1980, une volonté gouvernementale d'encourager la recherche des entreprises pharmaceutiques	42
2-2 Le <i>Pacto</i> : un cadre stable pour l'exercice de la régulation ?	45
2-3 Un régime très favorable de crédit d'impôt-recherche	49
2-4 Essais cliniques : une position médiane ?	51
2-5 L'Espagne : un concurrent sérieux pour la France pour les nouveaux investissements de R&D ?	51

Chapitre 3 – L’Allemagne : une industrie dynamique, malgré un marché difficile et une absence apparente de politique sectorielle	53
3-1 Des fondamentaux solides	54
3-2 Un volontarisme gouvernemental dans le domaine des biotechnologies	55
3-3 Un signal récent du Gouvernement fédéral vis-à-vis de l’industrie pharmaceutique : la création d’une <i>task force</i>	58
3-4 Une dynamique à l’œuvre du côté des essais cliniques ?	59
3-5 Atouts et faiblesses de l’Allemagne	60
 Chapitre 4 – L’Irlande : après le boom de la production, celui de la R&D ?	 61
4-1 Une fiscalité sur la production très avantageuse	61
4-2 Vers la <i>knowledge based economy</i> ?	63
4-3 Atouts et faiblesses de l’Irlande	64
 Chapitre 5 – La Suisse : un soutien actif des cantons	 66
 Chapitre 6 – Le modèle scandinave : Danemark, Finlande et Suède	 67
 Chapitre 7 – Les pays d’Europe de l’Est : des nouveaux concurrents pour les essais cliniques	 70
 Chapitre 8 – Les États Unis : des financements publics massifs à la R&D	 73
8-1 La croissance soutenue des financements fédéraux à la R&D	73
8-2 La FDA : un acteur méconnu de la politique d’innovation	76
 Chapitre 9 – Le Canada : l’adoption du modèle des États Unis ?	 78
9-1 Une fiscalité avantageuse pour la R&D	78
9-2 Des financements publics à la R&D en croissance soutenue	79
9-3 Des incitations aux partenariats et au développement des PME	79
 Chapitre 10 – Pays asiatiques : l’attractivité de Singapour	 80
 RÉFÉRENCES	 83
 ANNEXE 1 : Note sur les séries statistiques	 87
 ANNEXE 2 : Dépenses de R&D en santé réalisées en France	 89

PROPOSITIONS

Pour un partenariat accru entre l'État et l'industrie pharmaceutique innovante

- 1- **Créer un fonds, d'un montant de 100 M€ par an, finançant, sur une base pluriannuelle des projets partenariaux public-privé, avec une contribution minimale des industriels.**

Les ressources pourraient provenir d'une ou plusieurs des sources suivantes :

- redéploiement des financements de l'assurance maladie à la R&D,
- contribution des industriels prélevée sur les remises annuelles qu'ils versent à l'assurance maladie,
- budget de l'État.

- 2- **Engager une négociation avec l'industrie pharmaceutique en vue d'intégrer dans sa convention avec l'État, sur les achats de médicaments par la sécurité sociale, des dispositions, voire des engagements, relatifs à l'accroissement de son activité de R&D sur le territoire national (augmentation du niveau global des dépenses de R&D des entreprises, de la part de ces dépenses sous-traitée ou affectée à des projets partenariaux avec le secteur public,...).**

- 3- **Créer une *task force* avec les ministres concernés et les principaux dirigeants d'entreprises pharmaceutiques, qui, se réunissant tous les 6 mois, examinerait toutes questions utiles pour accroître l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante.**

Cette *task force* veillerait, en particulier, à créer et maintenir une relation de confiance entre l'État et l'industrie pharmaceutique. Par son existence même, elle contribuerait à réconcilier l'État acheteur et l'État séducteur.

- 4- **En collaboration État-industrie, établir la liste des obstacles administratifs, structurels et organisationnels au développement des partenariats entre les organismes de recherche publics et l'industrie pharmaceutique et faire des propositions pour les lever.**
- 5- **En collaboration État-industrie pharmaceutique-sociétés de service, établir rapidement une liste de dispositions pour rendre la France plus attractive pour les essais cliniques et les mettre en œuvre.**

INTRODUCTION

En France, une accumulation de décisions récentes de fermeture ou de restructuration de centres de recherche d'entreprises pharmaceutiques a amené les pouvoirs publics à s'interroger sur l'attractivité de la France pour la R&D des industries de santé.

Dans le cadre de réflexions engagées au sein du ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, il m'a été demandé de rassembler, en partenariat et en transparence avec les industriels du médicament, des éléments comparatifs sur les politiques publiques d'accompagnement des industries de santé à l'étranger. Cette étude se situe dans la continuité d'un rapport effectué en 2002, dans lequel j'avais signalé que, à la différence de la France, un certain nombre de pays européens mettaient en œuvre des dispositions favorisant la R&D pharmaceutique privée effectuée sur leur territoire¹.

Les informations figurant dans cette étude ont été soit recueillies à l'occasion de déplacements effectués dans quatre pays (Royaume Uni, Espagne, Allemagne, Irlande) en janvier et février 2004, soit transmises par les missions économiques des ambassades de France, soit collectées dans le cadre d'entretiens en France ou de recherches bibliographiques. Compte tenu des délais impartis et de l'étendue de l'aire géographique couverte (de nombreux pays de l'Europe à 25, Suisse, Amérique du Nord, Singapour, Japon et Chine), j'ai concentré mes recherches sur le domaine du médicament.

Dans les chapitres 1 à 10 figurent des monographies par pays ou par groupes de pays, celles relatives aux quatre pays visités étant les plus détaillées. Ces monographies couvrent principalement le domaine du médicament. Certaines d'entre elles, cependant, donnent quelques éléments sur celui des dispositifs médicaux ou, examinant le secteur des sociétés spécialisées en biotechnologies, débordent légèrement du seul champ de la santé.

Dans la synthèse qui ouvre cette étude, une comparaison avec la situation en France m'a amené à formuler quelques propositions pour renforcer son attractivité vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique innovante. Ces propositions sont, au demeurant, pour l'essentiel, celles figurant dans mon précédent rapport. Elles ne comprennent pas de mesures spécifiques pour les entreprises spécialisées en biotechnologies, pour lesquelles des discussions sont en cours par ailleurs.

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui, en France et à l'étranger, m'ont apporté leur soutien et consacré du temps. Je souhaite, à cet égard, faire une mention spéciale pour les responsables de LEEM², qui m'ont procuré de précieux contacts à l'étranger, et pour la Direction des Relations Économiques Extérieures et le réseau international du MINEFI, qui m'ont fourni, avec efficacité et célérité, un appui de très haute qualité.

¹ Masson A., *Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante*, MINEFI – Conseil Général des Mines – Novembre 2002, <http://www.cgm.org/rapports/publi.html#2003>.

² Les Entreprises du Médicament.

SYNTHÈSE

On entend souvent un discours rassurant, voire triomphant, sur l'industrie pharmaceutique française présente en France :

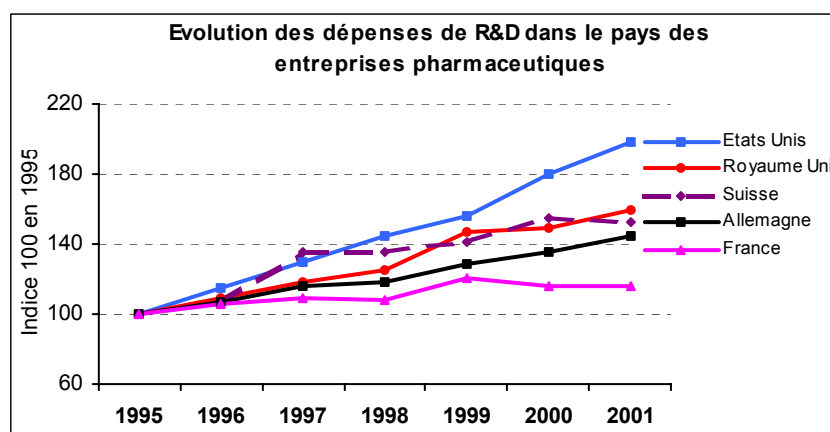
- elle est un modèle pour les autres secteurs en matière de R&D : des dépenses importantes (2,5 G€ dépensés en France en 2001³, au 3^e rang après l'automobile et l'électronique) et autofinancées à 99 % (sans compter, il est vrai, le crédit d'impôt-recherche) ;
- elle est au premier rang européen pour la production ;
- la fusion entre Aventis et Sanofi-Synthélabo donne naissance à un géant mondial de nationalité française.

Ces éléments ne sont pas inexacts. Mais ils doivent être mis en perspective avec d'autres, beaucoup moins favorables. En réalité, la France, dont le marché est très largement pénétré par les entreprises étrangères, est en train de « décrocher » par rapport à ses principaux concurrents européens dans le domaine qui est à la source de la compétitivité des entreprises pharmaceutiques : la R&D. Cette situation n'est pas surprenante : certains pays européens ont, sans doute plus qu'en France, mis en place des politiques volontaristes pour profiter de la formidable dynamique qui vient d'outre atlantique dans le domaine pharmaceutique. La France a-t-elle les moyens de revenir dans la course, en utilisant ses atouts et en s'inspirant des exemples étrangers ?

³ Ce chiffre est celui des dépenses **intérieures** de R&D des entreprises, qui correspondent aux travaux effectués par les entreprises du secteur pharmaceutique effectuées sur le territoire national. Il ne comprend pas les travaux sous-traités à des entreprises ou des organismes extérieurs au secteur, ni ceux effectués à l'étranger. Dans cette étude, on a considéré qu'il donne une bonne approximation des dépenses correspondant à toutes les activités de R&D effectuées **dans le pays** (Cf. Annexe 1, Note sur les séries statistiques).

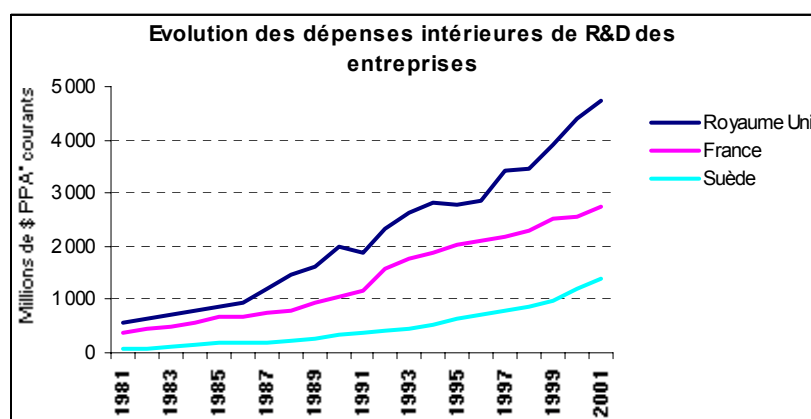
1- En matière de dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques, la France a « décroché »

1-1 Les pays occidentaux à industrie pharmaceutique forte sont, traditionnellement, les États Unis, le Royaume Uni, l'Allemagne, la France et la Suisse. Parmi ces pays, la France est celui qui a le moins bien suivi le mouvement global de très forte croissance des dépenses de R&D des entreprises. Entre 1995 et 2001, ces dépenses ont crû de 80 % au niveau mondial⁴, et seulement de 20 % en France.



Source : EFPIA, PhRMA

Et, si l'on regarde les dépenses en niveau, on voit que la France s'est fait nettement distancer par le Royaume Uni, et qu'un pays comme la Suède est en train de monter en régime⁵.



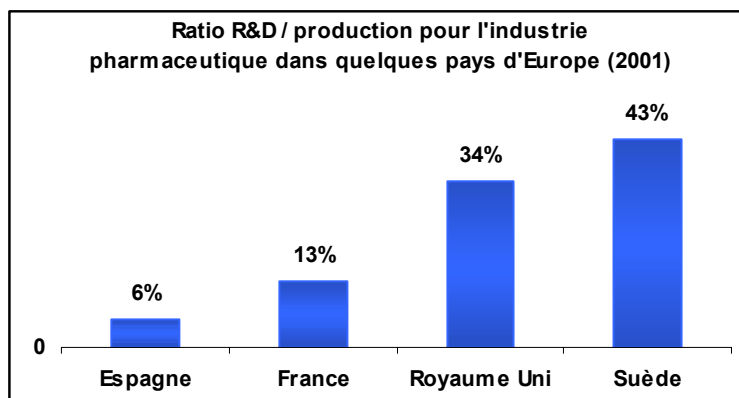
PPA : parité de pouvoir d'achat

Source : OCDE

⁴ Source : Tufts Center for the Study of Drug Development, *Outlook 2003*, cité par le rapport britannique *Bioscience 2015* (cf. chap.1, § 1-1), p. 10.

⁵ En raison d'une incertitude sur les données statistiques relatives à la R&D des entreprises pharmaceutiques en Allemagne, il paraît préférable de ne pas faire, dans cette étude, de comparaison en niveau avec ce pays (pour plus de précisions, voir Annexe 1). Tout au plus peut-on indiquer que l'Allemagne est à un niveau supérieur ou égal à celui de la France. En revanche, les comparaisons sur les taux d'évolution paraissent pertinentes.

Enfin, la position de la France n'est pas bonne non plus quand on regarde le ratio R&D / production^{6 7}.



1-2 Cette relative stagnation française est la résultante de deux phénomènes :

- l'effort de développement vers l'étranger des entreprises françaises⁸,
- le désintérêt pour la France de la part des entreprises étrangères (qui réalisent, en France, 63 % des ventes, mais seulement 31 % de la R&D⁹) : leurs dépenses sont en diminution, alors que, dans d'autres pays européens, elles augmentent significativement (+ 47 % au Royaume Uni entre 1999 et 2001¹⁰ pour les *big pharma*¹¹ étrangères)

Le premier phénomène n'est pas inquiétant : il est normal que les entreprises françaises en phase de globalisation cherchent à accroître leur présence aux Etats Unis, qui sont le marché le plus important, le plus profitable, le plus dynamique et le plus innovant du monde.

Le second phénomène est, lui, très inquiétant : à la différence d'autres pays européens, la France bénéficie de moins en moins des financements des *big pharma* étrangères. Les raisons données par leurs représentants, unanimes, sont les suivantes :

⁶ Les données du tableau ci-après proviennent de la base de l'EFPIA (dépenses de R&D des entreprises « dans le pays », production dans le pays), sauf pour les dépenses de R&D en France, où l'on a pris les dépenses intérieures de R&D (voir, à ce sujet, l'Annexe 1, Note sur les séries statistiques). L'EFPIA est l'organisation professionnelle européenne de l'industrie pharmaceutique.

⁷ Pour l'Allemagne, il paraît préférable de ne pas calculer de ratio, à cause de l'incertitude sur les statistiques évoquée précédemment. Mais on peut affirmer que l'Allemagne a un ratio meilleur que la France, puisque ses dépenses de R&D sont supérieures ou égales à celles de la France (cf. note en page précédente) et que sa production est inférieure.

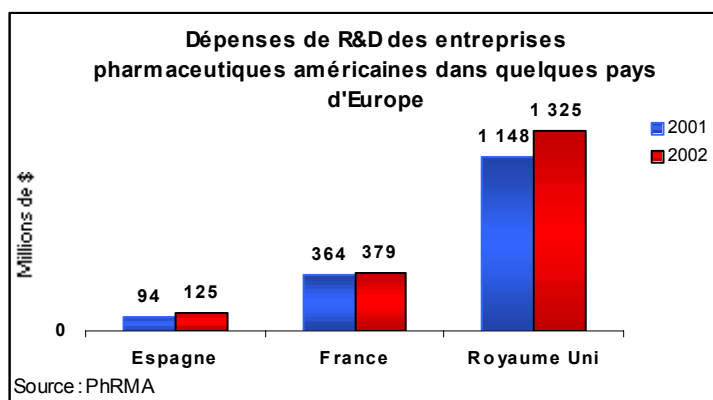
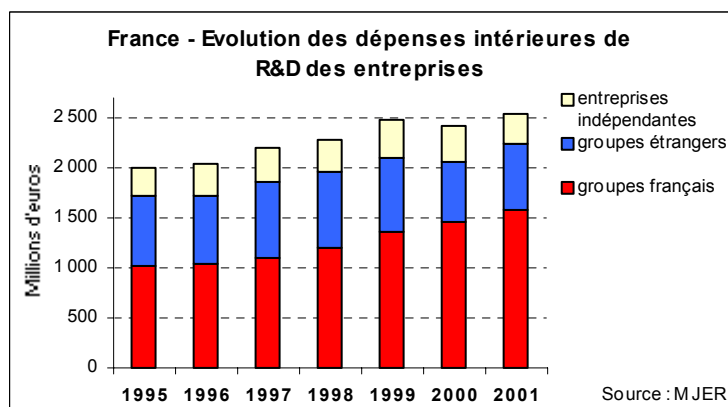
⁸ Dans cette étude, on considérera qu'Aventis est une entreprise française.

⁹ Année 1999. Source MINEFI (SESSI) et MJER.

¹⁰ Cf. Chapitre 1, § 1-8.

¹¹ Le terme de *big pharma* désigne les grandes multinationales orientées vers la découverte et la commercialisation au niveau mondial de médicaments innovants.

- le caractère imprévisible de l'exercice de la régulation sur les prix des médicaments donne aux étrangers le sentiment que la France n'est pas un pays *business friendly* ;
- d'autres pays européens ont mis en place des politiques attractives pour la R&D des entreprises de pharmacie/biotechnologies ;
- en matière d'essais cliniques, la compétitivité de la France s'érode.



1-3 La situation pour les **essais cliniques**, qui représentent des dépenses d'environ 1 G€ par an¹², n'est pas meilleure que la situation générale. La France, pourtant assez compétitive en termes de coûts, n'a pas fait le saut qualitatif qui lui aurait permis d'affronter dans de bonnes conditions la concurrence des pays d'Europe du Nord et de l'Est. Des points qui, jusqu'ici, étaient considérés comme des faiblesses acceptables sont devenus, aujourd'hui, de sérieux handicaps¹³ :

¹² Estimation Quintiles, hors essais financés par le secteur public.

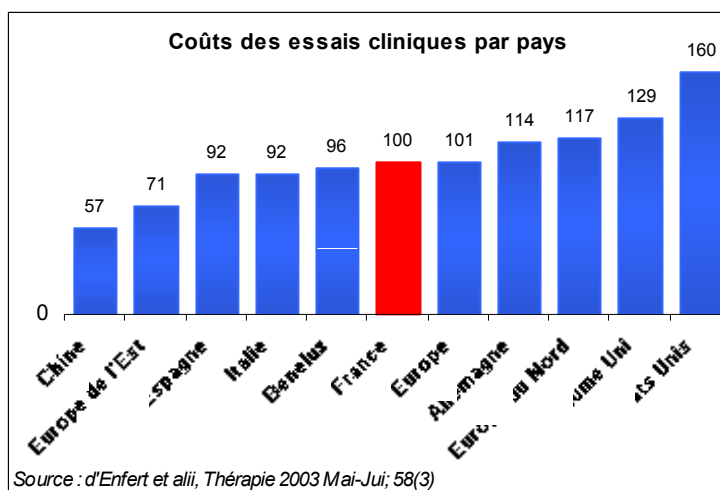
¹³ Source : Enquête de l'Association Française des CRO, janvier 2004.

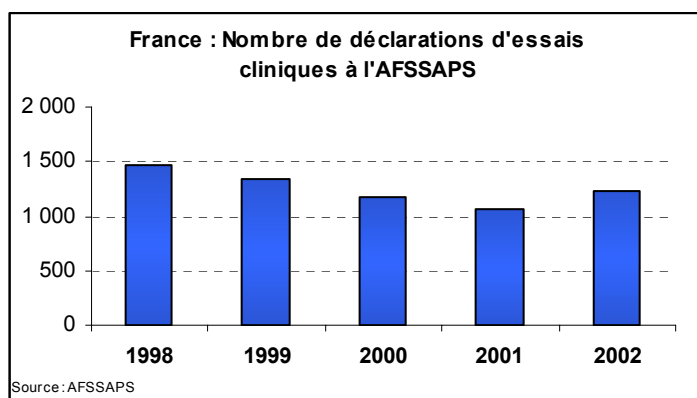
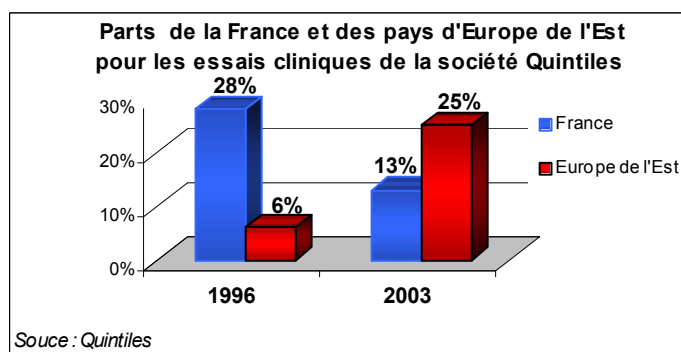
- recrutement très lent des patients,
- faible disponibilité et insuffisante connaissance de la langue anglaise des investigateurs,
- lourdeur des procédures administratives dans les hôpitaux,
- manque de fiabilité,
- difficultés pour accéder aux patients,
- mauvaise image de la recherche clinique dans le public, à l'hôpital et chez les médecins.

Le sentiment général des professionnels rencontrés est que en termes quantitatifs, la France est en légère décrue, alors que les dépenses mondiales sont en forte croissance. De plus en plus de dossiers d'enregistrement de médicaments innovants ne comprendraient pas de données françaises. Par ailleurs, de fortes inquiétudes se manifestent au sujet de la transposition en droit français de la directive européenne sur les essais cliniques. Enfin, la France serait peu explorée par les entreprises pharmaceutiques japonaises, alors même que celles-ci chercheraient, en ce moment, à augmenter la quantité de leurs essais en Europe.

Dans le domaine des essais cliniques, les données chiffrées globales sont rares. On peut cependant citer quelques chiffres :

- pour l'entreprise Quintiles, qui gère 10 % des essais cliniques en Europe, la part de marché de la France, entre 1996 et 2003, est passée de 28 % à 13 % des essais cliniques réalisés en Europe ;
- le nombre d'essais cliniques déclarés à l'AFSSAPS a chuté de 17 % entre 1998 et 2002.





2 De nombreux pays ont mis en oeuvre des politiques volontaristes pour développer le secteur de la pharmacie/biotechnologies

Dans les chapitres qui suivent, figurent des éléments d'information détaillés sur les politiques d'attractivité de divers pays, et plus particulièrement sur celles de nos principaux voisins européens. On constate que nombreux sont les pays qui, ayant élaboré et mis en place une politique d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique, ont vu croître significativement les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques installées sur leur territoire.

Aux **États Unis**, les financements fédéraux massifs et croissants à la R&D dans le domaine de la santé (doublement en six ans) dynamisent les universités. Les conditions favorables, et, en particulier, les financements fédéraux (contrats de recherche, aides au démarrage,...) facilitent le transfert de technologie via les *start ups*. Et, au bout de la chaîne de l'innovation, l'autorité réglementaire (la FDA) s'attache à accélérer la mise sur le marché des nouvelles entités.

Au **Royaume Uni**, où l'on a depuis longtemps une approche en termes d'« intelligence économique » de ce secteur, l'industrie pharmaceutique est considérée par le Gouvernement comme un « joyau de la couronne » et le maintien de sa compétitivité est une priorité nationale. Ceci se manifeste, en particulier, par des rencontres périodiques entre membres du Gouvernement et dirigeants industriels dans le cadre d'un groupe dont le travail est encouragé par le Premier ministre lui-même :

« *A key feature in maintaining the UK's attractiveness will be effective partnership at the highest level between Government and industry* » (Tony Blair, mars 2001).

Le Gouvernement, y compris le ministère de la Santé, s'attache à maintenir un climat *business oriented*. Un cadre conventionnel souple, le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS), donne une relative liberté aux industriels pour fixer les prix des nouvelles entités et favorise ceux qui ont des activités de R&D; mais, il est vrai, la régulation financière sur le médicament s'exerce, beaucoup plus qu'en France, sur les volumes. La R&D académique, en bonne partie financée par projets, semble plus tournée vers l'entreprise qu'en France. Récemment encore, diverses impulsions ont été lancées, qui auront probablement un effet favorable sur la compétitivité nationale en pharmacie/biotechnologies : instauration d'un crédit d'impôt-recherche, annonce d'un plan gouvernemental pour la science¹⁴, projet de création d'un institut national de recherche clinique.

En **Espagne**, le souci gouvernemental de développer la R&D pharmaceutique, qui date de la fin des années 1980, s'est traduit, en 2002, par la signature d'un accord original avec la profession, le *Pacto*. Dans cet accord, le Gouvernement accepte implicitement que la croissance annuelle des ventes de médicaments en pharmacie puisse aller jusqu'à 9,5 %, en contrepartie d'un engagement de la profession à financer la recherche publique (pour un montant d'environ 100 M€ par an) et à atteindre des objectifs de croissance de ses dépenses de R&D globales et sous-traitées à des centres de recherche. Il semble, par ailleurs, que le niveau des prix des médicaments, fixé par un comité administratif, puisse être influencé par les engagements d'investissement des industriels. Enfin, l'Espagne a instauré un des régimes de crédit d'impôt-recherche les plus favorables du monde.

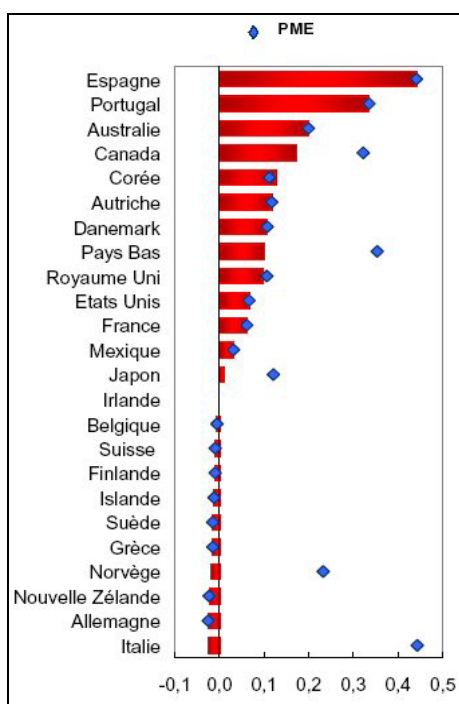
L'**Irlande** est, en quelques années, devenue une base de production importante pour les *big pharma* américaines grâce, principalement, à sa faible fiscalité sur les entreprises et à la relation particulière qu'elle a su créer avec les États Unis. Elle est maintenant le premier exportateur net européen de produits pharmaceutiques. Son Gouvernement vise maintenant, à partir d'une situation de départ très modeste, à créer une base de R&D académique solide dans le domaine des biotechnologies, ayant vocation à travailler en partenariat avec l'industrie. Pour cela, il a affecté des crédits significatifs, à l'échelle du pays, au financement de projets gérés, pour une bonne part, par des scientifiques de renommée mondiale débauchés à l'étranger (650 M€ sur 4 ans, dont environ la moitié pour les biotechnologies). Une partie de ces financements est attribuée à des projets pris en charge pour au moins 20 % par l'industrie. Par ailleurs, un régime de crédit d'impôt-recherche est en cours de création. Comme au Royaume Uni, le Gouvernement semble particulièrement attaché à l'entretien d'un climat *business oriented*.

L'**Allemagne** a une position un peu à part. Les signaux adressés directement par le gouvernement fédéral à l'industrie pharmaceutique ont été de faible intensité : soutien à la

¹⁴ Discours de Gordon Brown, Chancelier de l'Échiquier, 16 mars 2004.

coordination entre centres d'essais cliniques, création en 2003 d'une *task force* État-industrie-syndicats pour améliorer l'environnement de l'industrie pharmaceutique, pas de régime de crédit d'impôt-recherche. Et pourtant, les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques progressent au rythme annuel, enviable pour la France, de 6 % par an¹⁵. Ceci s'explique probablement en partie par le dynamisme intrinsèque du modèle allemand d'innovation. Mais l'investissement massif et direct de l'État fédéral dans les *start ups* en biotechnologies, couplé aux divers financements des Länder, y a sans doute aussi contribué¹⁶.

Taux de subvention fiscale pour 1 US\$ de R&D¹⁷, grandes entreprises et PME, 2001



Source : OCDE, *Science, technologie et industrie*,
Tableau de bord 2003

La **Suède** et le **Danemark** ont « accroché », ces dernières années, au mouvement de croissance mondiale des dépenses de R&D des entreprises, grâce à une politique de développement du *biocluster* transfrontalier de la *Medicon Valley* et à une bonne organisation en réseau pour les essais cliniques.

Les pays **d'Europe de l'Est** intégrés dans l'Union Européenne sont devenus très compétitifs pour les essais cliniques, en raison de la motivation des investigateurs et des patients, de la

¹⁵ En moyenne sur 1995-2001. Données EFPIA.

¹⁶ Voir les chiffres sur les financements fédéraux et leur effet de levier dans le chapitre 3, consacré à l'Allemagne.

¹⁷ En Espagne, par exemple, 1 unité de R&D dépensée par les grandes entreprises équivaut à 0,44 unités de subvention. Pour chaque pays, le calcul est effectué en prenant en compte le taux de l'impôt sur les bénéfices des sociétés et la valeur actualisée nette des déductions pour amortissements, des crédits d'impôt et des provisions spéciales pour éléments d'actifs.

qualité des équipes de soins et du bas niveau des coûts. La **Hongrie**, vieille terre d'industrie pharmaceutique, cherche à valoriser son potentiel par une politique fiscale attractive pour la production et pour la R&D.

Le **Canada** applique la recette américaine : augmentation importante des financements publics à la R&D dans le domaine de la santé et aides au transfert de technologie et aux PME. A cela, il faut ajouter une fiscalité intéressante pour la recherche, et plus particulièrement au Québec.

En Asie, **Singapour** a mis en place une fiscalité très attractive pour la production (exonération pendant 5 à 10 ans de l'impôt sur les sociétés pour les nouvelles implantations) et pour la R&D. Au **Japon**, dans la foulée des différentes mesures prises par le Gouvernement pour favoriser la R&D des entreprises (fiscalité, augmentation des financements publics à la R&D dans le domaine des sciences de la vie, soutien aux PME, renforcement des liens universités-entreprises,...), les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques, qui ont stagné pendant les années 1990, ont recommencé à croître. En **Chine**, il n'y a pas de mesure sectorielle particulière, mais la perspective de pouvoir accéder à un marché gigantesque est un puissant incitatif à créer les co-entreprises souhaitées par les autorités.

3 La France a les moyens, si elle le souhaite, de revenir dans la course

3-1 Dans le domaine pharmaceutique, la mondialisation économique favorise la diffusion du *business model* américain : investissements importants en R&D débouchant sur des produits nouveaux vendus à prix élevé et à grand renfort de marketing dans les pays riches pendant la durée de protection par les brevets, puis remplacement par des génériques. Et ceci profite d'autant plus aux États Unis que la politique gouvernementale contribue à renforcer les entreprises, implantées sur leur territoire, qui suivent ce modèle.

On peut, certes, faire valoir qu'apparaissent des signes qui pourraient être avant-coureurs d'un changement de paradigme¹⁸ : baisse du rendement de la recherche, expiration prochaine des brevets de *blockbusters*¹⁹... Mais peut-on parier sur la fin du modèle ? Assurément pas, car demain les *big pharma* sauront probablement amener jusqu'au marché des sociétés riches et soucieuses de leur santé les produits innovants issus des nouvelles disciplines des sciences de la vie (protéomique, nanobiotechnologies,...).

Face à cela, la grande industrie européenne des médicaments de « grande consommation »²⁰ n'a pas d'autre choix, si elle veut survivre, que de rentrer dans ce jeu. En effet, dans les pays riches, la demande pour les nouveaux produits est organisée de manière telle que les entreprises qui n'en sortent pas suffisamment courent le risque de se faire marginaliser rapidement. C'est d'ailleurs ce qu'ont fait, en particulier grâce à une implantation réussie sur le territoire américain, les entreprises qui sont maintenant les grands noms européens : GSK, AstraZeneca, Aventis, Novartis, Roche, Sanofi-Synthelabo, Boehringer Ingelheim.

¹⁸ Cf. Masson A., *Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante*, MINEFI – Conseil Général des Mines – Novembre 2002, p. 15, <http://www.cgm.org/rapports/publi.html#2003>

¹⁹ Dans le domaine pharmaceutique, le terme de *blockbuster* désigne un médicament innovant dont les ventes mondiales sont d'au moins un milliard de dollars par an. À noter que, dans le domaine du cinéma, ce terme désigne les films hollywoodiens à très gros budget.

²⁰ Les produits de « niche » obéissent à une logique différente : dépenses de R&D moins élevées, marchés plus restreints, moindre concurrence des génériques.

La France peut légitimement s'enorgueillir des succès d'Aventis et de Sanofi-Synthélabo. Elle peut aussi regarder avec satisfaction les performances de sociétés familiales de taille moyenne (Servier, Pierre Fabre, Ipsen, Fournier) ou petite. Mais, comme on l'a vu, ces éléments positifs ne sont pas suffisants pour qu'elle garde son rang en matière de R&D. Dès lors, c'est bien une politique d'attractivité qu'il faut envisager, afin d'inciter les entreprises françaises et étrangères à augmenter leurs dépenses de R&D en France.

3-2 Les enjeux dépassent de beaucoup la seule question du prestige. Il y a, tout d'abord, la question du positionnement de la France dans un des domaines clés de l'économie basée sur la connaissance (*knowledge based economy*), qui pourrait être l'un des grands pourvoyeurs de l'emploi de demain.

Et il y a aussi les enjeux économiques directement liés à l'activité de R&D. **Chaque année, dans le monde, quelque 4 G€ supplémentaires - financés en partie, au demeurant, par les organismes d'assurance maladie des pays européens - sont injectés par les entreprises dans la R&D²¹. La France, on l'a vu, ne bénéficie pas de cette manne.**

Si la France passe de 2,5 à 3,5 G€ pour les dépenses annuelles de R&D des entreprises pharmaceutiques « dans le pays », ce qui la laisserait encore bien dessous du niveau britannique, l'apport financier sur 30 ans pour l'économie nationale serait de 30 G€. A titre de comparaison, les dépenses prévues pour le projet de réacteur à fusion nucléaire ITER, pour l'implantation duquel la France est candidate, sont de 10 G€ sur 30 ans, avec un apport financier d'environ 3 G€ pour l'économie nationale²², soit... 10 fois moins.

L'impact sur l'emploi d'un tel accroissement ne serait pas négligeable. Si l'on applique le ratio britannique, ce seraient au moins 2 700 emplois directs qui seraient créés²³.

3-3 L'examen de la situation chez nos voisins européens l'a montré : nombreux sont ceux qui ont mis en place une politique d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique. Il est intéressant de constater qu'en la matière, il n'y a pas de recette universelle. Chacun a cherché à utiliser ses atouts et à atténuer ses faiblesses, le tout avec son génie propre. Les cas du Royaume Uni et de l'Espagne sont, à cet égard, particulièrement significatifs.

Le **Royaume Uni** a utilisé la position d'acheteur unique du ministère de la Santé pour négocier un cadre conventionnel qui satisfait l'industrie en termes de prix, et sa culture de d'intelligence économique et de dialogue État-entreprises pour entretenir des contacts à haut niveau avec l'industrie. Il cherche, par ailleurs, à valoriser le *National Health Service* (NHS) auprès des entreprises comme opérateur d'essais cliniques en réseau. D'un autre côté, il a créé

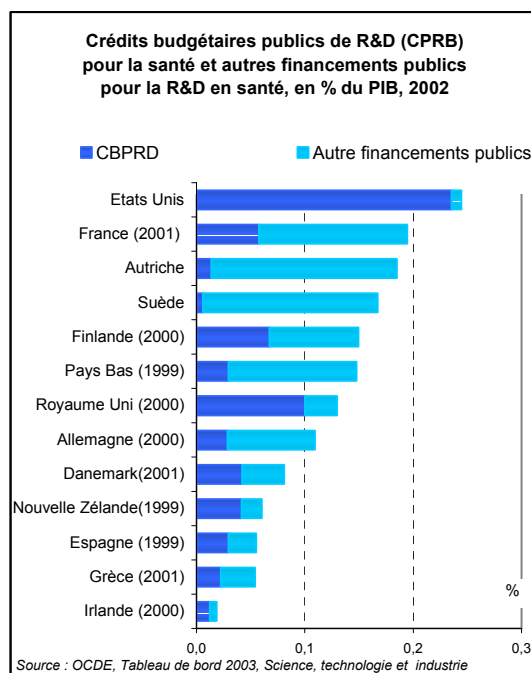
²¹ Source : Tufts Center for the Study of Drug Development, *Outlook 2003*, cité par le rapport britannique *Bioscience 2015* (cf. chap.1, § 1-1), p. 10

²² Cf. *Rapport de la mission d'évaluation des conditions de l'implantation en France du réacteur thermonucléaire expérimental ITER*, Inspection Générale des Finances et Conseil Général des Mines, janvier 2003, p. 13, <http://www.cgm.org/rapports/publi.html#2003>.

²³ D'après les données de l'EFPIA, au Royaume Uni, entre 1995 et 2001, les dépenses de R&D des entreprises « dans le pays » ont augmenté de 1 300 M£ et le nombre d'emploi de R&D dans les entreprises du secteur pharmaceutique a crû de 5 000. Il s'agit probablement d'un minorant du nombre total d'emplois créés en R&D, car le montant total des travaux de recherche sous-traités à l'extérieur du secteur a probablement augmenté, entraînant des créations d'emplois non comptabilisés dans les statistiques de l'EFPIA (taux de change utilisé pour l'extrapolation à la France : 1 £ = 1,45 €).

un régime de crédit d'impôt-recherche, qui manquait au pays et le Gouvernement a déployé beaucoup d'énergie et de diplomatie pour faire accepter aux entreprises le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

L'**Espagne** a, elle aussi, utilisé la position d'acheteur unique du ministère de la Santé pour négocier un financement de la recherche publique par l'industrie et un engagement d'augmentation des dépenses de R&D des entreprises. D'un autre côté, le Gouvernement a veillé, dans l'application de la réforme régionalisant le système de santé, au maintien d'une certaine uniformité dans la politique du médicament.



3-4 La France possède de nombreux atouts²⁴ :

- une R&D publique de qualité reconnue,
- des financements publics à la R&D en santé significatifs²⁵ (en % du PIB, la France vient au deuxième rang mondial après les États Unis – Cf. graphique ci-avant²⁶),
- une position d'acheteur unique de l'administration,
- un marché intérieur important (n°2 en Europe, juste après l'Allemagne).

²⁴ Les aspects relatifs à la réglementation du travail ne sont pas pris en compte dans cette analyse.

²⁵ Voir Annexe 2.

²⁶ Dans ce graphique figurent (Cf. OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l'OCDE*, 2003, p. 36) :

- les crédits budgétaires publics affectés à l'objectif socio-économique « santé » dans la classification du *Manuel de Frascati* (OCDE 2002), par exemple, en France, les crédits du Budget Civil de Recherche et Développement (BCRD) affectés à l'objectif santé et, aux États Unis, les crédits des National Institutes of Health (NIH).
- les financements « autres » : autres crédits de recherche (universités, hôpitaux,...) et, dans certains pays, financements en provenance des fondations (Cf. OCDE, *Measuring Expenditure on Health-related R&D*, 2001, p. 40) ; pour la France, l'OCDE indique que les financements « autres » comprennent « quelques autres recherches sur les sciences du vivant ».

Ses faiblesses paraissent être les suivantes :

- une mauvaise image auprès des entreprises étrangères du fait d'un exercice de la régulation perçu par les entreprises comme imprévisible,
- des difficultés à établir des partenariats public-privé en matière de R&D,
- des défauts qualitatifs pour la recherche clinique.

Par ailleurs, le plafonnement du crédit d'impôt-recherche à 8 M€ limite l'intérêt de ce régime pour les grandes entreprises.

3-5 Pour renforcer l'attractivité de la France pour la R&D des entreprises pharmaceutiques, les propositions suivantes sont faites, qui utilisent ses atouts et visent à atténuer ses faiblesses. Ces propositions, qui s'inspirent des pratiques de nos voisins européens, ont un point commun, c'est le partenariat avec l'industrie : partenariat relationnel pour être assuré que la politique élaborée lui convient, partenariat financier pour valoriser le potentiel de la R&D publique.

Utiliser nos atouts

Les trois principaux atouts de la France sont sa R&D publique, la position d'acheteur unique de l'administration et la taille de son marché intérieur. Il ne faut pas sous-estimer le pouvoir que donne à l'État le couplage de ces deux derniers facteurs. L'État, par la voie du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) est, si l'on tient compte du fait que les assurances complémentaires abondent automatiquement leur part dans le remboursement des médicaments, dans une position d'acheteur pour un montant annuel (22,4 G€ en 2001²⁷) équivalent à celui du *Medicaid*²⁸ américain (20,7 G\$ en 2000²⁹). Autrement dit, l'État français peut être considéré, peu ou prou, comme l'un des premiers acheteurs mondiaux de médicaments, voire le premier. Quel industriel peut se permettre de ne pas prêter attention aux souhaits d'un de ses premiers clients ? A titre d'exemple, on peut signaler que *Medicaid* américain bénéficie de rabais importants (le taux de 40 % est parfois avancé) par rapport aux prix des médicaments en pharmacie (qui sont libres)³⁰.

Comment utiliser au mieux ces atouts ?

²⁷ Source : Ministère de la Santé, DREES, *Comptes de la santé 2001* – Il s'agit des remboursements de médicaments par les régimes d'assurance maladie obligatoires (17,0 G€) et complémentaires (5,4 G€) ; ceci inclut donc les coûts de distribution.

²⁸ Assurance maladie pour les personnes défavorisées financée sur fonds publics.

²⁹ Source : Center for Medicare & Medicaid Services, *The US Health Care System : Two Decades of Change, 1980-2000*, Table 3-23 <http://www.cms.hhs.gov/charts/healthcaresystem/chapter3.asp> – Il s'agit aussi des remboursements par Medicaid.

³⁰ Cf. PhRMA, *Industry Profile 2003*, p. 47 : La loi fédérale fixe un rabais minimum. Il y a deux composantes dans ce rabais : (1) le rabais de base, qui est ou bien de 15,1 % du prix moyen facturé par l'industriel pour la vente au détail de cette classe de produit, ou bien, si elle est supérieure, la différence entre ce prix moyen et le prix le plus bas consenti au secteur privé, et (2) un rabais lié à l'inflation des prix, qui est égal à l'augmentation totale de ce prix moyen depuis 1999 diminuée de l'inflation (traduction de l'auteur).

Par ailleurs, l'ambassade de France aux États Unis indique, (Cf. *Revue Santé-Sciences de la Vie* n°25, avril 2004) que, sur la base d'un prix public de 100, le tarif « *Medicaid rebate* » est estimé à 60,4 et ajoute que le « *Department of Veteran Affairs national contract price* » est de 30,4 (données présentées lors de la conférence « *The National Medicare Prescription Drug Congress*, 25-27 février 2003).

Valoriser le potentiel de la R&D publique, cela veut dire créer les conditions pour que davantage de partenariats public-privé puissent avoir lieu. Ceci peut-être fait en couplant une action à moyen terme et une action à court terme.

À moyen terme, il s'agit de lever les obstacles structurels, administratifs et organisationnels à ces partenariats, qui ont été recensés par ailleurs³¹ (non prise en compte des besoins des industriels dans la programmation des activités des instituts publics de recherche, rigidités statutaires, lourdeur des procédures internes à ces établissements, problèmes liés à la propriété industrielle,...). La proposition faite précédemment à ce sujet, et énoncée ci-après, paraît toujours d'actualité³².

Proposition 1

En collaboration État-industrie, établir la liste des obstacles administratifs, structurels et organisationnels au développement des partenariats entre les organismes de recherche publics et l'industrie pharmaceutique et faire des propositions pour les lever.

À court terme, et donc sans attendre les résultats du travail précédemment évoqué, il y a tout lieu de penser que des partenariats public-privé pourront être rapidement établis si les partenaires y voient un avantage financier. C'est pourquoi, l'idée, déjà proposée³³, d'un fonds finançant, suivant le modèle irlandais, des projets partenariaux est ici reprise.

Proposition 2

Créer un fonds d'un montant de 100 M€ par an finançant sur une base pluriannuelle des projets de R&D partenariaux public-privé avec une contribution minimale des industriels.

Les ressources pourraient provenir d'une ou plusieurs des sources suivantes :

- redéploiement des financements de l'assurance maladie à la R&D,
- contribution des industriels prélevée sur les remises annuelles qu'ils versent à l'assurance maladie, suivant le modèle espagnol,
- budget de l'État.

Utiliser la capacité d'acheteur de l'État et l'effet de taille du marché français au service d'une politique d'attractivité, cela veut dire engager, dans le cadre des relations conventionnelles entre l'État et l'industrie, une discussion sur l'attractivité. En Europe, deux pays à organisation centralisée du système de santé, le Royaume Uni et l'Espagne, le font,

³¹ Cf. Masson A., *Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante*, MINEFI – Conseil Général des Mines – Novembre 2002, p. 46-47.

³² *Ibid.* p. 47.

³³ *Ibid.* p. 48.

sans que personne ne songe à les qualifier d'hérétiques. La France, qui a également un système de santé centralisé, aurait les moyens de le faire, mais ne l'a pas fait jusqu'à présent (voir le tableau ci-après relatif aux conventions en cours de validité dans ces trois pays).

Dispositions relatives à l'attractivité et à la compétitivité dans les conventions État-industrie pharmaceutique au Royaume Uni, en Espagne et en France

Royaume Uni	Espagne	France
<i>Pharmaceutical Price Regulation Scheme (juillet 1999)</i>	<i>Pacto (octobre 2001)</i>	<i>Accord cadre (juin 2003)</i>
Introduction Objectifs : « [...] promouvoir une industrie pharmaceutique forte et profitable, capable de dépenses de R&D soutenues, qui devraient amener à la disponibilité de médicaments nouveaux et innovants. »	Exposé des motifs « ... chaque partie estime indispensable de faire en sorte qu'une augmentation de la dépense publique pharmaceutique finançable par le budget public soit compatible avec le développement industriel et technologique d'un secteur qui, comme celui de l'industrie pharmaceutique, a un rôle important dans l'économie nationale ainsi que dans l'intérêt sanitaire des citoyens ».	Considéranants « ...considérant l'intérêt qui s'attache, comme cela a été réaffirmé dans les travaux du G10, au maintien et au développement d'une industrie pharmaceutique puissante et compétitive et au respect de la propriété intellectuelle, des marques et de la protection des données d'enregistrement, sur le territoire de l'Union Européenne ».
Disposition relative à l'attractivité et à la compétitivité : Prise en compte globale par entreprise des coûts de R&D dans les prix payés par le NHS.	Engagements relatifs à l'attractivité et à la compétitivité : - L'industrie pharmaceutique s'engage à augmenter ses dépenses de R&D jusqu'au niveau de 1 352 M€ pour la période 2002-2004, dont au moins 1/3 réalisés à l'extérieur de ces industries. - L'industrie pharmaceutique apporte , sur la même période, une dotation prévue de 300 M€, afin de financer des projets de recherche d'intérêt général.	Dispositions relatives à l'attractivité et à la compétitivité : <i>Aucune</i>

Proposition 3

Engager une négociation avec l'industrie pharmaceutique en vue d'intégrer dans sa convention avec l'État, sur les médicaments remboursés par la sécurité sociale, des dispositions, voire des engagements, relatifs à l'accroissement de son activité de R&D sur le territoire national (augmentation du niveau global des dépenses de R&D, de la part de ces dépenses sous-traitée ou affectée à des projets partenariaux avec le secteur public, ...).

Atténuer nos faiblesses

Trois faiblesses ont été identifiées (cf. § 3-4). Celle relative aux partenariats public-privé est traitée dans les propositions précédentes.

Pour ce qui concerne les essais cliniques, le problème n'est pas, comme on l'a vu, dans les coûts, mais plutôt dans l'organisation, la formation et la communication. Les enjeux financiers globaux sont importants, mais le domaine est plus fluide que celui de la recherche fondamentale : pour une même entreprise le choix des pays participants peut évoluer d'un essai sur l'autre. Ceci implique que, pour un pays, les occasions d'améliorer sa position sont nombreuses (autant, d'ailleurs, que celles de la voir se dégrader).

La profession est mobilisée sur la question de l'attractivité de la France pour les essais cliniques. Elle a déjà fait des propositions³⁴. Il importe que l'État lui apporte son appui, lui offre un partenariat et s'interroge, comme l'ont fait les britanniques, sur les moyens de rendre plus attractive l'offre hospitalière dans ce domaine.

Proposition 4

En collaboration État-industrie pharmaceutique-sociétés de service, établir rapidement une liste de dispositions pour rendre la France plus attractive pour les essais cliniques et les mettre en œuvre.

La dernière faiblesse identifiée est relative à l'image de la France vis-à-vis des entreprises étrangères. Il importe, comme l'ont fait les britanniques, de créer une relation de confiance au plus haut niveau entre le Gouvernement et ces entreprises. Et parallèlement, de créer les conditions pour que les différentes administrations concernées par le sujet (santé, économie, industrie, recherche, éducation) travaillent en réseau de manière optimale.

Proposition 5

Créer, sur le modèle britannique, une *task force* avec les ministres concernés et les principaux dirigeants d'entreprises pharmaceutiques, qui, se réunissant tous les 6 mois, examinerait toutes questions utiles pour accroître l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante. Cette *task force* veillerait, en particulier, à créer et maintenir une relation de confiance entre l'État et l'industrie de pharmaceutique. Par son existence même, elle contribuerait à réconcilier l'État acheteur et l'État séducteur.

Enfin, il serait intéressant d'explorer la possibilité d'inclure le champ pharmaceutique dans le travail intergouvernemental **franco-allemand**. En effet, dans ce champ, les deux pays ont,

³⁴ Cf. LEEM, *Les sept propositions des entreprises du médicament pour améliorer la recherche clinique française*, mai 2003.

outre des synergies industrielles bien connues, un certain nombre de points communs (base solide de R&D publique, tradition industrielle ancienne, marché intérieur important,...). Une coordination pourrait être mutuellement bénéfique, en termes d'attractivité, dans les domaines suivants : politiques d'achats de médicaments, financement public de la R&D, mise en réseau pour les essais cliniques.

⌘ ⌘ ⌘

Chapitre 1 - Le Royaume Uni : un soutien gouvernemental clair et ancien en faveur de la pharmacie

Le Royaume Uni est le leader européen, et de loin, en matière de R&D des entreprises pharmaceutiques : 5, 1 G€ en 2001 et 5,3 G€ en 2002³⁵ (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 les exportations et le marché intérieur³⁶. Parmi les 5 premières sociétés pharmaceutiques mondiales, 2 sont britanniques³⁷ : GSK et AstraZeneca.

En matière de financement des *start ups* de biotechnologies, le Royaume Uni fait aussi figure de leader en Europe.

1-1 Le facteur clé du succès britannique : une relation confiante et nourrie entre le Gouvernement et les entreprises pharmaceutiques

Tous mes interlocuteurs me l'ont dit lors de mon déplacement au Royaume Uni: le succès britannique en pharmacie tient 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'État 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'Astra-Zeneca, elle a formulé, dans un rapport préfacé par le Premier ministre Tony Blair³⁸, 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 (Santé, Éducation, Industrie et Recherche, Finances) et les présidents des principaux laboratoires pharmaceutiques se retrouvent (les ministres sont personnellement présents) 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'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. J'ai été frappé de constater, lors de mes entretiens au *Department of Health* (DH), que mes interlocuteurs se sentaient très concernés l'attractivité du Royaume Uni vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique.

L'**Étude sur la concurrence pour la fourniture de médicaments de marque au National Health Service (NHS)**³⁹ a été effectuée conjointement entre 2000 et 2002 par le DH et la

³⁵ Dépenses de R&D des entreprises « dans le pays » (voir Annexe 1 – Note sur les séries statistiques). Source EFPIA, d'après les données transmises par l'organisation professionnelle nationale.

³⁶ Chiffres 2001 ou 2002 – Source : EFPIA

³⁷ Classement 2002 pour les médicaments de prescription, *Scrip Magazine*, février 2004 : n°2 GSK, n°4 AstraZeneca.

³⁸ 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* ».

³⁹ PPRS : *The Study into the Extent of Competition in the Supply of Branded Medicines to the NHS* – December 2002 <http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/>

profession, dans le cadre du *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS – cf. § 1-2). Cette étude, rendue publique en décembre 2002, avait pour objet principal, comme son titre l'indique, d'apprécier comment joue la concurrence par les prix sur le marché pharmaceutique. Sa conclusion n'est pas très positive : le fonctionnement du marché a, certes, été affecté par le PPRS, mais, là où des effets sur les prix ont été observés, on n'a pas pu mettre en évidence des effets significatifs sur les volumes⁴⁰.

La **Bioscience Innovation and Growth Team (BIGT)** a travaillé entre janvier et novembre 2003, à la demande du secrétaire d'État 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 représentants des professions et administrations concernées. Le rapport final, intitulé **Bioscience 2015**⁴¹ 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 en collaboration public-privé. Cette proposition va dans le sens d'une stratégie du *Department of Trade and Industry* visant à développer les essais cliniques au Royaume Uni.

La **Healthcare Industries Task Force (HITF)** a été créée en novembre 2003 et doit remettre ses conclusions à l'automne 2004. Elle est co-présidée par un sous-secrétaire d'État à la Santé et par un industriel, et les ministres ou responsables politiques des ministères concernés en font partie, de même que les principaux dirigeants de l'industrie des dispositifs médicaux. Son mandat est 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 sont transparentes : le programme de travail détaillé et les compte-rendus des réunions sont disponibles sur le site internet du DH⁴².

En bref, au Royaume Uni, les contacts entre les ministres concernés et les dirigeants industriels sont réguliers et, derrière, les choses avancent !

1-2 Le PPRS : 45 années de relations contractuelles

Le **Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)** est l'aboutissement d'un mode de relation contractuel entre l'État (*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.

La convention actuelle couvre la période 1999-2004. L'adhésion à la convention est volontaire, mais, dans la pratique, la quasi totalité des ventes au *National Health Service* (NHS) est couverte par des entreprises adhérentes. La compréhension du mécanisme et du mode de gestion du PPRS n'est pas facile ; les industriels disent en plaisantant que, chez eux,

⁴⁰ *ibid.* p. 9 : « Over half of price changes triggered no response from competitors. In the majority of cases, the launch of new products provoked no price response from competitor products ».

⁴¹ *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/>

⁴² <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/hitf/>

il faut un an à un nouveau directeur financier pour tout comprendre... Et un responsable du DH m'a déclaré : « *si ce système n'existait pas aujourd'hui, on ne l'inventerait pas* ».

Pour les entreprises qui n'adhèrent pas au PPRS, le DH peut, de manière discrétionnaire, fixer les prix ainsi que les versements au DH.

1-2-1 Le mécanisme du PPRS

Le PPRS couvre les médicaments de marque vendus au NHS, c'est-à-dire environ 80 %, en valeur, des achats de médicaments du NHS⁴³. Il ne couvre donc ni les médicaments génériques, ni les produits OTC⁴⁴ disponibles sans prescription. Les médicaments génériques sont régis par le *Statutory Maximum Price Scheme* (2000), qui fixe des prix maximum.

Le mécanisme de base est le suivant :

- les prix pour les nouvelles substances actives sont libres ;
- au delà d'un taux de profit (défini plus loin) de 29,4 %, l'entreprise doit soit baisser ses prix, soit verser ses profits en excès au DH⁴⁵ ;
- 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 peu nombreuses (uniquement lorsque les profits sont très faibles) et de faible impact financier pour le NHS (moins de 3M£ en moyenne annuelle sur la période 1999-2003⁴⁶) ;
- le DH m'a indiqué être très strict sur les prix des produits qu'on lui notifie.

Dans la précédente convention (1993-1999), l'intervalle entre les seuils pour les taux de profit était de plus faible amplitude, et les dépassements plus fréquents.

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 :

$$t = P / C$$

⁴³ Source : *Pharmaceutical Price Regulation Scheme – Seventh Report to Parliament*, December 2003, p. 1.

⁴⁴ OTC : *Over the Counter*. Il s'agit des médicaments accessibles sans ordonnance.

⁴⁵ Ce seuil est abaissé à 21 % si l'entreprise a bénéficié, en cours d'année, d'au moins une hausse de prix.

⁴⁶ Source : *Pharmaceutical Price Regulation Scheme – Seventh Report to Parliament*, December 2003, p. 10.

P et C sont établis tous deux chaque année par le DH à partir des données comptables auditées relatives au Royaume Uni, 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 compte⁴⁷.
- 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 administratifs⁴⁸).

Les règles figurant dans le PPRS pour la détermination de certains coûts déductibles (dépense de R&D et de promotion) sont différentes suivant que l'on cherche à apprécier si l'on est au dessous du seuil de 8,5 % ou au dessus du seuil de 29,4 %. Autrement dit, le taux de profit de l'entreprise est calculé différemment suivant que l'on veut apprécier s'il est trop faible (auquel cas des hausses de prix sont accordées) ou s'il est excessif (auquel cas des reversements ou des baisses de prix doivent être faites). Dans la pratique, les entreprises sont surtout concernées par le deuxième niveau, les cas de passage en dessous du seuil de 8,5 % étant rares, comme cela a déjà été indiqué. Pour ce deuxième niveau, les règles de déductibilité sont les suivantes :

- Dépenses de R&D : 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 molécules⁴⁹ (ce qui fait donc un maximum de 23 %). Les dépenses de R&D effectuées dans le monde entier peuvent être prises en compte.
- Dépenses de promotion : une partie fixe calculée en fonction du nombre de substances actives vendues au NHS et une partie variable égale à 6 % du montant des ventes au NHS.

Pour les entreprises qui n'ont **pas ou peu d'activités de production ou de R&D au Royaume Uni**, C a une valeur trop faible pour que le taux de profit puisse avoir un sens. Dans

⁴⁷ Afin de ne pas désavantager les entreprises exportatrices, un bonus de 7,5 % du capital net (*total net UK based NHS medicines fixed assets*) hors R&D et capital injecté (*injected capital*) leur est accordé pour le calcul du taux de profit. On comprend pourquoi : une entreprise dont les exportations augmenteraient sans investissement significatif complémentaire et dont les ventes sur le marché britannique seraient stables verrait, s'il n'y avait pas ce bonus, son capital employé diminuer et donc son taux de profit augmenter. Parallèlement, un supplément de 7,5 % est affecté aux coûts de production au Royaume Uni (qui sont déduits du total des ventes pour calculer P, cf. alinéa suivant). La valeur de 7,5 % est le résultat d'une négociation entre le DH et la profession. Dans la précédente convention, ce taux était de 2,5 %.

⁴⁸ Il m'a été indiqué par une entreprise que les coûts de distribution sont limités à 1,5 % des ventes au NHS et les frais généraux et administratifs à 10 %.

⁴⁹ Chaque molécule doit correspondre à un volume minimal de ventes au NHS de 0,5 M£.

ce cas, elles peuvent soit injecter dans C du capital correspondant à des activités à l'étranger, soit passer dans un système dit de « retour sur ventes ».

Le mécanisme de régulation y est le même, mais le taux t est remplacé par un taux t' égal au rapport du profit retraité (P) et des ventes (V) au NHS :

$$t' = P / V$$

Les seuils de 29,4 % et de 8,5 % sont alors divisés par 3,5⁵⁰. Une entreprise n'est éligible au système de « retour sur vente » que si son rapport V / C est supérieur à 3,5.

Il faut enfin signaler que la convention actuelle instaure une baisse de 4,5 % des prix avec effet au 1^{er} octobre 1999, en laissant aux entreprises la possibilité de moduler cette baisse de manière *cost neutral* sur différents produits.

1-2-2 Modalités de gestion du PPRS

Les modalités de gestion du PPRS sont simples : chaque année, l'entreprise envoie ses éléments comptables au DH, avec des propositions d'affectation dans les différents postes pris en compte pour le calcul de t. Il s'ensuit une discussion entre le DH et l'entreprise, le DH cherchant, en général à diminuer les coûts déductibles, et donc le profit retraité P et à augmenter le capital employé C. Au terme de la discussion, le DH notifie à l'entreprise les différents chiffres retenus pour le calcul de P et de C. Toutes les données fournies dans le cadre de cette procédure sont confidentielles, de même que celles notifiées par le DH.

Il existe une procédure d'appel, avec un *panel* composé d'un président nommé par le secrétaire d'État à la Santé avec l'accord de la profession et de deux membres désignés l'un par le secrétaire d'État et l'autre par la profession. Cette procédure n'a jamais été appliquée. Cela se comprend : les entreprises ne souhaitent pas que leurs données comptables soient connues d'un de leur concurrents.

Les effectifs affectés à la gestion du PPRS sont faibles : 15 personnes au DH⁵¹, et environ une personne par entreprise, souvent à temps partiel.

Le DH fait chaque année un rapport au Parlement sur l'exécution du PPRS, qui est rendu public. Dans ce rapport, on trouve des données agrégées ainsi que des comparaisons de prix avec différents pays.

La convention actuelle expire le 30 septembre 2004. Les discussions en vue de l'élaboration de la nouvelle convention ont commencé en janvier 2004, après une consultation publique qui a eu lieu à l'automne 2003⁵²). Tous mes interlocuteurs concernés par le sujet (DH, industriels, organisation professionnelle) m'ont indiqué souhaiter que le système continue, avec,

⁵⁰ Le seuil de 21 %, évoqué en note *supra* est aussi divisé par 3,5.

⁵¹ Source : *Pharmaceutical Price Regulation Scheme – Seventh Report to Parliament*, December 2003, p. 5.

⁵² Cf. <http://www.mmnetwork.nhs.uk/downloads/news/PPRS%20Discussion%20Document.htm>.

éventuellement, quelques ajustements. Il est donc probable que la prochaine convention ne remettra pas en cause les fondements du PPRS.

1-2-3 Le PPRS est-il compatible avec le droit européen de la concurrence ?

On peut s'interroger sur la compatibilité du PPRS avec le droit européen de la concurrence au titre des aides d'État.

Les réponses apportées à cette question par mes interlocuteurs au Royaume Uni ont été les suivantes :

- la convention 1999-2004 du PPRS a été communiquée à la Commission, conformément aux dispositions de la directive de 1988 sur la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments⁵³. La Commission n'a fait aucune remarque particulière ;
- les services juridiques du DH ont considéré qu'il n'y avait pas d'incompatibilité avec le droit européen ;
- lors d'un contentieux récent avec des importateurs parallèles, la justice britannique a considéré qu'il n'y avait pas lieu de retenir un moyen invoquant cette incompatibilité ;
- les dépenses publiques de santé sont du domaine de la souveraineté nationale ;
- le PPRS est un dispositif qui repose sur le volontariat ; aucune entreprise n'est obligée de s'y soumettre.

Après vérification, il n'apparaît pas que le PPRS ait été notifié à la DG Concurrence de la Commission au titre des aides d'État. Il semblerait plutôt qu'il ait été communiqué à la DG Entreprises.

On peut s'interroger sur l'appréciation qu'aurait porté la DG Concurrence si le PPRS lui avait été notifié au titre des aides d'État. Il est possible qu'elle se serait considérée comme légitime pour examiner le dossier, dans la mesure où il y a affectation des ressources de l'État (les ressources des systèmes publics d'assurance maladie sont considérés comme des ressources de l'État). Plusieurs questions se seraient alors posées :

⁵³ La directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 spécifie :

« Lorsque un État 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 **communiquée** à la Commission les informations suivantes :

- la ou les méthodes utilisées dans l'État membre concerné pour définir la rentabilité : bénéfice 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'État 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'État 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'État membre concerné.

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

- 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'État sur des critères autres que l'utilité thérapeutique ?
- Le système de « retour sur ventes » ne désavantage-t-il pas les entreprises ne produisant ou n'effectuant pas de R&D au Royaume Uni ?
- Le mode de gestion du PPRS est-il transparent et peut-il donner lieu à des discriminations ?

Par ailleurs, après vérification, il apparaît que le contentieux avec les importateurs parallèles portait sur la clause de modulation de la baisse moyenne de prix de 4,5 % (cf. § 1-2-1), ces derniers se plaignant que la baisse moyenne était réalisée en diminuant sensiblement les prix des produits anciens (en concurrence avec les leurs) et pas les prix des produits récents. Il ne s'agissait donc pas d'une attaque contre le mécanisme de base du PPRS.

Mon avis, mais je ne suis pas expert en la matière, est qu'il y a une incertitude quant à l'appréciation technique qu'aurait la DG Concurrence au titre des aides d'État sur un tel dossier.

1-2-4 Questionnements autour du PPRS

- *Le PPRS est-il un facteur d'attractivité pour la production et la R&D ?*

Pour les précédentes conventions, la réponse était clairement positive, au moins pour la R&D, comme l'indique une étude récente de l'Université de Cambridge⁵⁴. En effet, les dispositions favorables sur la R&D concernaient uniquement les activités effectuées sur le sol britannique.

Pour l'actuelle convention, 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. Cependant, les modalités de prise en compte de ces dépenses à l'étranger dans P (le « profit retraité »), ainsi que celles relatives à l'« injection » de capital dans C (le « capital employé ») pour les activités à l'étranger (cf. § 1) n'étant pas transparentes, on ne peut affirmer avec certitude que les entreprises situées principalement à l'étranger ne sont pas défavorisées.

Mais, aux dires des entreprises rencontrées, le principal effet attractif du PPRS n'est 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**.

⁵⁴ 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* ».

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'État 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, pour les entreprises rencontrées, le PPRS est attractif non pas en tant que tel, mais en tant que concourant à un climat général attractif.

- *Le PPRS contribue-t-il à la maîtrise des prix et des dépenses de promotion ?*

Pour ce qui concerne les prix, certaines entreprises rencontrées ont indiqué qu'elles fixent leurs prix indépendamment de leur taux de profit prévisionnel, d'autres ont indiqué qu'elles fixent leurs prix de manière à ne pas dépasser le seuil de 29,4 %. Étant donné que les cas de dépassement du seuil sont rares, on peut estimer que le PPRS contribue à la maîtrise des prix pour les entreprises proches du seuil, mais que ce n'est pas forcément le cas pour les autres.

Pour ce qui concerne les dépenses de promotion, on a vu (cf. § 1-2-1) que les dépenses déductibles des ventes, en vue de calculer le taux de profit, sont limitées. Mais cela ne veut pas dire que les entreprises ne peuvent aller au delà. Simplement, les dépenses au delà de la limite ne seront pas déduites des ventes. Elles contribueront donc à l'augmentation du profit « retraité » P et du taux de profit t. Ce n'est que si t dépasse 29,4 % qu'elles auront un impact en termes de baisses de prix ou de reversements.

- *Le PPRS est-il durable ?*

On l'a vu au § 1-2-2, les signataires du PPRS sont favorables à la continuation du système. Cependant, on peut penser que, dans quelques années, si le niveau des dépenses de médicament au Royaume Uni approche celui des autres grands pays européens⁵⁵, les questions suivantes se poseront avec acuité :

- Est-il souhaitable que le Royaume Uni reste durablement le pays d'Europe où les prix des médicaments de marque sont les plus élevés ?
- S'il se confirme que la concurrence par les prix joue peu (cf. § 1-1), est-ce utile de laisser libres les prix des nouvelles substances actives ?

Dès lors, c'est le principe même du PPRS qui pourrait être remis en question.

- *Le PPRS est-il adaptable en France ?*

En France, l'idée de faire un PPRS « à la française » est caressée périodiquement. Les principaux avantages mis en avant sont la liberté de prix pour les nouvelles substances et la rapidité de mise sur le marché : il n'y aurait plus besoin de passer en Commission de la Transparence, ni au Comité Économique des Produits de Santé.

⁵⁵ Actuellement, les dépenses de médicament par habitant au Royaume Uni sont sensiblement inférieures à celles de la France et de l'Allemagne, mais le Royaume Uni est dans une phase de « rattrapage », le Gouvernement s'étant engagé à ce que le niveau des dépenses de santé du pays atteigne la moyenne européenne (en % du PIB).

Ces avantages doivent être mis en regard de quelques difficultés et risques :

- Difficultés d'élaboration et de mise en œuvre : Ainsi qu'on la vu au § 1-2-1, le mécanisme du PPRS est très complexe. Ce mécanisme s'est complexifié au fil des conventions successives ; les équipes au DH et des industriels se sont, au fur et à mesure, adaptées. Si, en France, un mécanisme de ce type devait être construit de toutes pièces, l'acculturation des équipes et la montée en puissance du système poseraient probablement un problème. En particulier, il faut bien avoir conscience du fait que l'exercice du PPRS est essentiellement comptable. Pourrait-on mettre sur pied rapidement, dans l'administration française, une équipe avec une forte compétence en comptabilité d'entreprise et en analyse industrielle ?
- Difficultés de régulation : Au Royaume Uni, la régulation porte moins sur les prix qu'en France, mais plus sur les volumes. Les *Primary Care Trusts*, qui gèrent les soins à l'échelon local, ont des budgets limités, qui couvrent les médicaments. Il y a donc une régulation sur les volumes au niveau local, ce qui n'est pas le cas en France. L'introduction d'un système de type PPRS en France poserait donc la question de la régulation sur les volumes.
- Risque communautaire et bilatéral : La compatibilité d'un système de type PPRS avec le droit communautaire est une question ouverte (cf. § 1-2-3). Il n'est pas impossible que le PPRS britannique ne doive sa non condamnation par la Commission qu'au fait qu'elle ne l'a pas vraiment examiné au titre des aides d'État. On peut concevoir que le Royaume Uni vive avec un système fragile hérité du passé. Peut-on prendre le risque, en France, de monter de toutes pièces un système aux bases juridiques fragiles ? Et si l'on demande à la Commission son avis, ne risque-t-on pas, s'il est défavorable, de provoquer un effondrement du système britannique ?
- Risque de contentieux : Au Royaume Uni, les contentieux sont rares sur le PPRS, car il y a un consensus, dans la profession, pour le maintien du système. Aurait-on un tel consensus en France ?

1-3 Le NICE : une institution maintenant acceptée avec résignation par les entreprises

Le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) a été créé en 1999. A cette époque, on avait la perception que la qualité des soins et la disponibilité des techniques de santé variaient en fonction du code postal. On appelait « prescription selon le code postal » (*post code prescribing*) la situation dans laquelle l'accès des patients aux traitements dépendait des décisions des autorités locales de santé, qui avaient, chacune pour sa zone géographique, le pouvoir de décider ou non d'acheter des nouveaux produits.

Le NICE est une autorité nationale et indépendante, faisant partie du NHS, dont les missions sont⁵⁶ :

- d'encourager une adoption plus rapide des nouveaux traitements cliniquement efficaces et coût-efficaces ;

⁵⁶ Cf. *Nice Presentation – January 2003* - <http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=54644> .

- de promouvoir un accès plus équitable aux traitements (nouveaux ou existants) à l'efficacité clinique et à la coût-efficacité prouvées ;
- de promouvoir le meilleur usage des ressources au NHS, en les orientant sur les traitements qui apportent les meilleurs « gains en santé » ;
- de promouvoir l'intérêt à long terme du NHS pour les traitements innovants du futur.

Les principales activités du NICE sont :

- l'évaluation des techniques de santé nouvelles et existantes,
- l'élaboration des guides de bonnes pratiques cliniques,
- la réalisation d'enquêtes confidentielles.

C'est une petite structure (50 à 60 personnes), qui fait largement appel à des experts extérieurs et qui est financée par des fonds publics (en provenance principalement du DH). Pour l'évaluation des médicaments, les méthodes utilisées font une large part à l'analyse de coût-efficacité. Les procédures sont contradictoires et les avis détaillés et résumés du NICE sont disponibles sur son site internet (<http://www.nice.org.uk>). A la date du 8 mars 2004, pour les médicaments, une cinquantaine d'évaluations terminées étaient disponible sur ce site.

Des relations difficiles, dans les débuts, avec l'industrie pharmaceutique

Il serait inexact de dire que la création du NICE, en 1999, a été saluée par la profession comme un pas vers le renforcement de la compétitivité nationale. Certains industriels ont même craint qu'un des principaux bénéfices du PPRS, l'accès rapide au marché à prix libre pour les nouvelles substances, soit neutralisé par le délai de l'attente des résultats de l'analyse de coût-efficacité du NICE .

L'un des premiers avis du NICE (octobre 1999), sur le médicament anti-grippe Relenza⁵⁷, de la société britannique GSK, n'a pas été très bien reçu par cette société : il recommandait aux médecins...de ne pas le prescrire. J'ai entendu dire que la publication de cet avis n'a pas été sans influence sur la décision de la profession de demander une audience au Premier ministre en novembre 1999⁵⁸, audience qui a débouché sur la création de la PICTF (cf. § 1-1).

D'autres avis du NICE n'ont pas été bien perçus par l'industrie, en particulier celui sur l'utilisation des taxanes pour le traitement du cancer du sein (juin 2000), qui a fait l'objet de procédures d'appel par les laboratoires concernés.

En 2003, une *review* de la procédure d'évaluation des techniques de santé (par laquelle avaient été principalement examinés des médicaments) du NICE a été conduite par l'OMS⁵⁹. L'appréciation générale fut globalement positive (reconnaissance de l'apport du NICE) et les recommandations portèrent sur des points méthode.

⁵⁷ En France ce médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais n'est pas remboursé par l'assurance maladie.

⁵⁸ Cf. Masson A., *Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante*, MINEFI – Conseil Général des Mines – Novembre 2002, p. 45, <http://www.cgm.org/rapports/publi.html#2003>.

⁵⁹ *Technological Appraisal Programme of the National Institute for Clinical Excellence – A review by WHO*, June-July 2003.

Aujourd'hui : des industriels résignés, mais toujours critiques

Il semble qu'aujourd'hui, on soit arrivé à un point d'équilibre dans les relations entre le NICE et la profession.

Du côté du NICE, certains avis ont fait l'objet d'une révision, à la suite d'études complémentaires. Ainsi, un avis de février 2003 est moins restrictif pour le Relenza : il indique qu'il n'est pas recommandé les patients qui ne sont pas « à risque », ouvrant ainsi un champ pour les patients à risque. Il en est de même, dans une moindre mesure, pour un avis de septembre 2001 sur les taxanes.

Du côté des industriels, j'ai entendu les critiques suivantes :

- la coût-efficacité ne peut s'apprécier, pour une nouvelle substance, que dans le monde réel. Or, on n'a pas d'expérience du monde réel si on fait, comme le pratique souvent le NICE, l'évaluation au moment de la mise sur le marché.
- l'existence du NICE va avoir autant d'influence sur les prix des nouvelles substances que le PPRS. En effet, avec un prix élevé, on risque de ne pas avoir une appréciation favorable en matière de coût-efficacité.
- le NICE n'a pas atteint ses objectifs : le problème de la « prescription selon le code postal » n'a pas été résolu, il n'y a pas eu de maîtrise de la croissance des ventes en pharmacie (qui est forte), il y a peu de différences avec l'AMM dans la plupart des avis.
- les recommandations restrictives du NICE sont beaucoup mieux mises en œuvre que celles qui ne le sont pas.
- le NICE a eu plus de succès dans ses guides de bonnes pratiques cliniques que dans ses évaluations techniques. Il devrait davantage s'investir dans ce premier type d'activités.
- les procédures du NICE sont très bureaucratiques : une *big pharma* m'a indiqué que les procédures d'évaluation techniques mobilisaient une équipe de 12 personnes.

Tout se passe donc comme si les industriels s'étaient maintenant résignés à l'existence du NICE (qui jouit d'une bonne image, au Royaume Uni et à l'étranger, chez les gestionnaires publics de santé), mais maintenaient une pression critique.

1-4 Le crédit d'impôt-recherche : un régime récemment mis en place

Le Royaume Uni a instauré un régime de crédit d'impôt-recherche pour les PME en 2000, puis un autre, moins avantageux, pour les grandes entreprises en 2002⁶⁰.

Pour les grandes entreprises, la déduction est de 25 % des dépenses de R&D, apparemment sans limitation en montant.

Pour les PME (critères principaux : entreprises indépendantes et ayant moins de 250 employés), la déduction est de 50 % des dépenses de R&D. Au cas où l'entreprise est en perte, elle peut obtenir un remboursement par le fisc d'une partie de ses dépenses de R&D.

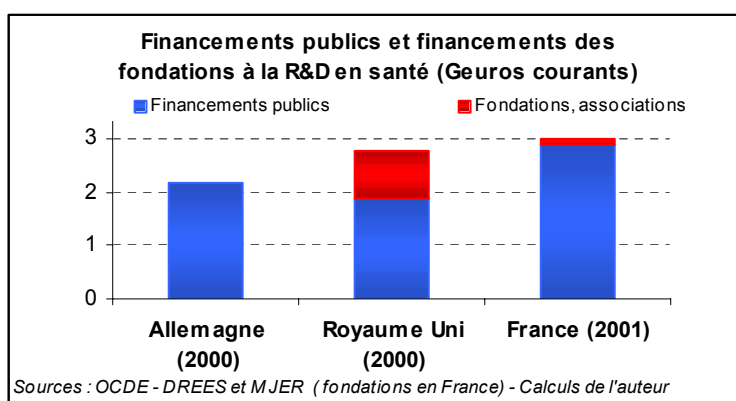
⁶⁰ Cf. http://www.inlandrevenue.gov.uk/bulletins/tbse_2002.htm#i.

Enfin, les entreprises bénéficient depuis 2003, quelle que soit leur taille, d'une déduction supplémentaire égale à 50 % des dépenses de R&D réalisées dans le domaine des vaccins et des thérapies contre la tuberculose, le paludisme et le sida.

L'impact de ce dispositif, dont le coût global est estimé à 630 M€⁶¹ par an et dont l'industrie pharmaceutique devrait être un des principaux bénéficiaires (elle effectue 25 % des dépenses intérieures de R&D des entreprises), ne semble pas encore avoir été évalué⁶².

1-5 Un encouragement à la recherche partenariale public-privé et à la création de *start ups*

En matière de financements publics à la R&D en santé, le Royaume Uni se situe à un niveau inférieur à celui de la France (environ 1,9 G€ pour 2000, contre environ 2,9 G€ pour la France en 2001, d'après l'OCDE – voir graphique ci-après⁶³). Mais les financements en provenance des fondations caritatives sont importants.



Au Royaume Uni, la R&D académique est financée principalement par projets de 2 à 5 ans⁶⁴. Dans le domaine des sciences de la vie / biotechnologies, les financements aux projets proviennent principalement :

⁶¹ Dans ce paragraphe et dans les suivants, toutes les données financières concernant le Royaume Uni sont converties en euros à partir de leur valeur en livres sterling, avec le taux 1 £ = 1,45 €.

⁶² Source : Mission économique, ambassade de France à Londres.

⁶³ Pour l'Allemagne, le montant des financements à la R&D en santé par les fondations et les associations ne figure pas.

⁶⁴ Source : *Actualités scientifiques au Royaume Uni*, Ambassade de France au Royaume Uni, Service Science et Technologie, mai 2003.

- du *Department of Trade and Industry* (DTI) pour environ 880 M€⁶⁵,
- 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 centralisée⁶⁶,
- des fondations caritatives privées (*charities*), en particulier le Wellcome Trust, pour environ 800 M€ par an⁶⁷:

À cela, il faut, bien sûr, ajouter les financements provenant de partenariats avec les entreprises.

Cette importance quantitative du financement par projets crée une incitation, pour les universités, à la recherche de concours extérieurs et, en particulier, 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 pluri-annuel),
- le programme *Biotechnology Exploitation Platform* du DTI, qui finance le transfert de technologie de la 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 concernés⁶⁸.

Par ailleurs, il existe des aides spécifiques du DTI pour les *start ups* en biotechnologies (incubateurs, *seed capital*, ...).

Il faut toutefois noter que les programmes d'aide à l'innovation du DTI spécifiquement orientés sur le secteur des biotechnologies (environ 17 M€ par an⁶⁹) devraient prochainement être arrêtés et fondus dans des programmes « transversaux ». Le montant annuel de l'ensemble des aides à l'innovation (aides spécifiques et aides transversales, y compris le SBRI) bénéficiant aux entreprises de biotechnologies est évalué à 29 M€⁷⁰.

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),

⁶⁵ Source : Note interne – DTI, budget 2003/04 probablement.

⁶⁶ Source : DTI cité par Ambassade de France au Royaume Uni, Service Science et Technologie.

⁶⁷ 540 M£ Source : *Department of Health* <http://www.sbri.org.uk/DH.asp>

⁶⁸ Ceci concerne le *Department of Health*, dont le budget annuel de recherche est externalisée est d'environ 75 M€ par an.

http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/ResearchAndDevelopment/ResearchAndDevelopmentAZ/NationalNHSRDFunding/NationalNHSRDFundingArticle/fs/en?CONTENT_ID=4002177&chk=s9f3RA

⁶⁹ Source : Note interne DTI.

⁷⁰ Source : idem.

- 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.

1-6 Une attention particulière sur les essais cliniques

En matière d'essais cliniques, les seules données comparatives disponibles figurent dans une étude parue en 2001⁷¹ et montrent que le Royaume Uni est au premier rang européen pour le nombre de projets en cours (cf. § 3-4). Toutefois, diverses préoccupations se sont exprimées, au Royaume Uni, quant à la capacité du pays à maintenir cette position compétitive, du fait, en particulier, de la longueur des délais pour obtenir les autorisations et de l'augmentation des coûts. C'est sans doute ce qui explique que diverses initiatives ont été prises.

La **PICTF** (cf. § 1-1) a créé, dans le cadre de son activité (2000-2001), un groupe de travail sur les essais cliniques. Le rapport de ce groupe de travail figure dans le rapport final de la PICTF⁷². Après avoir souligné l'enjeu pour le NHS du partenariat avec l'industrie en matière d'essais cliniques, en termes de capacité de recherche et de mise à disposition de nouveaux traitements, le rapport a proposé le plan d'action suivant, qui fut adopté :

- travail en commun entre l'industrie, le DH et le NHS pour raccourcir les délais d'obtention des autorisations,
- élaboration, par le DH, de standards de qualité et d'un document permettant de clarifier les responsabilités,
- élaboration d'un accord définissant le cadre des relations entre l'industrie et le NHS,
- travail en commun pour améliorer la transparence dans l'évaluation des coûts et, de ce fait réduire les coûts de facturation des essais cliniques à l'industrie,
- élaboration d'indicateurs de performance.

Une année après, en mars 2002, ce même groupe de travail a produit un rapport complémentaire⁷³, dans lequel l'accent est davantage mis sur la concurrence internationale et sur les changements liés à la directive européenne sur les essais cliniques. Ce rapport prend acte des travaux effectués dans le cadre du plan d'action de la PICTF et insiste sur la nécessité, pour rester compétitif, d'agir sur trois facteurs : **la qualité, les coûts et la vitesse de démarrage des essais**.

Enfin, en décembre 2003, la **BIGT** (cf. § 1-1), dans son rapport **Bioscience 2015**⁷⁴, a proposé la création, à l'intérieur du NHS, d'une agence nationale d'essais cliniques, qui outre les financements publics actuels aux essais cliniques de 65 M€ par an, recevrait des financements complémentaires de 73 M€ la première année, 145 M€ la seconde année, 180 M€ la troisième année, 254 M€ la quatrième année et 290 M€ la cinquième année. La provenance de ces financements n'est pas précisée.

⁷¹ *Wettbewerbsfähigkeit Deutschland als Standort für Arzneimittelforschung und-entwicklung*, The Boston Consulting Group, novembre 2001

⁷² Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force, *Final Report*, March 2001.

⁷³ Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force, *Clinical Research Report*, March 2002.

⁷⁴ L'ensemble des informations mentionnées ici concernant la NCTA figure dans le rapport *Bioscience 2015* <http://www.bioindustry.org/bigtreport/>.

Cette agence, appelée National Clinical Trials Agency (NCTA), aurait vocation à intervenir dans trois domaines :

- les essais conduits par la recherche académique, qui peuvent être en partie financés par l'industrie,
- les essais « commerciaux », menés dans le but d'obtenir une autorisation réglementaire et financés totalement par l'industrie,
- les essais menés en partenariat entre l'industrie et la recherche académique (*collaborative research*), par exemple pour des protocoles chirurgicaux ou pour les besoins du NICE.

Le NCTA aurait deux missions :

- développer une infrastructure performante pour les essais cliniques, en créant un réseau national au sein du NHS et en finançant les équipements et les personnels nécessaires,
- financer des programmes et des projets de recherche clinique, qui seraient menés par les universités et/ou le NHS.

Certes, à la différence de celles de la PICTF, les propositions de la BIGT n'engagent pas le Gouvernement, bien que des fonctionnaires aient participé à son élaboration. Et le montage financier est loin d'être bouclé. Il n'en demeure pas moins que le travail effectué au sein de ce groupe témoigne d'une mobilisation forte, au Royaume Uni, sur le thème des essais cliniques.

1-7 Une position de 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) et n°1 pour la capitalisation totale du secteur (22,6 G€, contre 9,0 G€ en Allemagne et 1,6 G€ en France)⁷⁵.

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 public-privé a été favorisée (cf. § 1-5) et, d'autre part, l'État a financé de nombreux dispositifs locaux (fonds d'incubation, plate-formes d'exploitation de brevets, incubateurs,...). Après les

⁷⁵ 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.

« historiques » de Cambridge (n°1 européen aujourd'hui) et d'Oxford, d'autres *bioclusters*⁷⁶ se sont développés : l'Écosse, le Nord-Ouest,...

Il ne semble pas que les soutiens publics aux entreprises spécialisées en biotechnologies aient été importants. Ainsi, un récent rapport parlementaire⁷⁷ indique-t-il, sans donner de chiffres globaux :

« 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 ».

L'aide publique à la création de *spin offs* 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)⁷⁸.

1-8 Atouts et faiblesses du Royaume Uni

En définitive, il apparaît que le Royaume Uni dispose, en matière d'attractivité, de nombreux atouts :

- une relation confiante et nourrie entre le Gouvernement et les entreprises, signe d'une priorité affichée pour le développement de l'industrie pharmaceutique, qui se traduit par des contacts réguliers à très haut niveau et par la création de *task forces* État-entreprises,
- un cadre conventionnel stable pour la fixation des prix des médicaments, qui permet de fixer librement le prix des nouvelles substances actives et de prendre en compte les dépenses de R&D,
- un régime de crédit d'impôt-recherche, récemment mis en place,
- une politique nationale d'encouragement à la recherche partenariale public-privé et à la création de *start ups*,
- la présence *bioclusters* importants et de centres de R&D de *big pharmas*.

Face à tous ces points forts, les faiblesses sont peu nombreuses :

⁷⁶ On appelle *biocluster* une zone dans laquelle se mettent en réseau recherche académique, industrie, financements privés et pouvoirs publics.

⁷⁷ House of Commons, Trade and Industry Committee, *UK Biotechnology Industry*, July 2003, pp. 23-25.

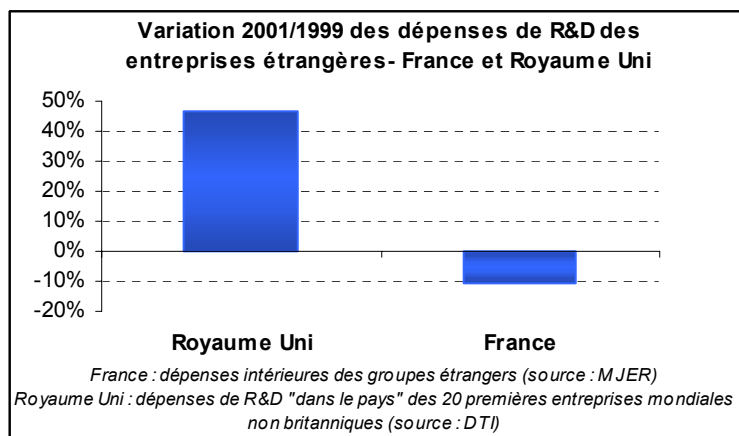
⁷⁸ *Lambert Review of Business-University Collaboration*, December 2003, p. 60.

http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations_and_legislation/lambert/consult_lambert_index.cfm

- des difficultés pour réaliser des essais sur les animaux,
- des délais un peu long pour obtenir les autorisations pour les essais cliniques,
- des coûts un peu élevés pour les essais cliniques⁷⁹.

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

- Pfizer a transféré à 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)⁸⁰,
- 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 NHS⁸¹.
- 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 Uni⁸².
- Les dépenses de R&D des *big pharma* étrangères⁸³ sont passées de 500 M£ en 1999 à 733 M£ en 2001, soit une augmentation de 47 %⁸⁴, 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€.



⁷⁹ Voir le graphique au § 1-3 de la partie « Synthèse ».

⁸⁰ Cf. <http://www.planetark.com/dailynewsstory.cfm/newsid/23461/story.htm>

⁸¹ Cf. <http://www.gsk.com/media/pressreleases.htm>

⁸² Cf. <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/1524.aspx>

⁸³ 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 (13 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£.

⁸⁴ Source : DTI – R&D Scoreboard http://www.innovation.gov.uk/projects/rd_scoreboard/introfr.html

Chapitre 2 - L'Espagne : la construction d'une base industrielle innovante

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 mondiales⁸⁵. Mais c'est un marché très dynamique (environ 10 % par an de croissance ces dernières années) et la croissance la croissance des dépenses de R&D des entreprises est très forte : en moyenne 13 % par an entre 1995 et 2002⁸⁶.

L'Espagne reste toutefois un pays où la R&D des entreprises se situe encore à un niveau modeste : 20 % environ du niveau français en 2001⁸⁷.

Comment expliquer ce dynamisme espagnol ?

2-1 Depuis la fin des années 1980, une volonté gouvernementale d'encourager la recherche des entreprises pharmaceutiques

D'après un industriel rencontré en Espagne, c'est en 1987 que tout a commencé. Le Gouvernement, ayant pris conscience de la faiblesse du niveau des dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques, a créé un plan d'encouragement. Ce plan était initialement orienté vers les entreprises espagnoles, mais le Gouvernement s'est rapidement intéressé également aux entreprises étrangères.

Toujours selon cet industriel, ce plan procurait aux entreprises déclarées éligibles les avantages suivants :

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

Puis, le Gouvernement s'est rendu compte que l'effet incitatif sur la production était faible. Le plan a évolué. Il est devenu « *Accion Profarma* », puis « *Profarma II* ».

⁸⁵ La première entreprise pharmaceutique espagnole, Allmirall Prodesfarma, a un chiffre d'affaires total 2002 (831 M€) proche de celui de l'entreprise française Ipsen (718 M€).

⁸⁶ Source : Périodique *Farmaindustria*, verano 2003, p. 8.

⁸⁷ Données EFPIA pour les dépenses de R&D « dans le pays » : 472 M€ en 2001, 542 M€ en 2002. Il semble toutefois que ces données ne concernent que les entreprises adhérant au programme Profarma. Le chiffre de 600 M€ pour tout le secteur pharmaceutique en 2002 est parfois mentionné. Voir Annexe 1, Note sur les séries statistiques, pour la définition de la R&D dans le pays.

Profarma II : des objectifs précis pour la R&D des entreprises pharmaceutiques

Le plan Profarma II, géré, comme les précédents plans, par le ministère de la Science et de la Technologie⁸⁸, couvre la pharmacie humaine et vétérinaire. Il a un objectif général double⁸⁹ :

- pour les entreprises multinationales : élever leurs efforts d'investissement en R&D en Espagne, pour atteindre le même rang mondial que celui de l'Espagne pour les ventes de médicaments (7^e) ;
- pour les entreprises nationales : orienter vers une R&D utilisant mieux les technologies de pointe, faisant davantage recours à la collaboration externe et permettant de mettre plus rapidement sur le marché les nouvelles molécules.

Pour la pharmacie humaine, les objectifs particuliers sont les suivants :

- atteindre un montant de 1 352,28 M€ pour les dépenses et investissements de R&D des entreprises, pendant la période 2002-2004 ;
- atteindre une valeur de 8 % pour le rapport entre les dépenses de R&D des entreprises et le montant total des ventes de médicaments de prescription,
- atteindre un montant de 294,5 M€ pour les investissements annuels totaux des entreprises, dont au moins 50 % en production et 10 % en R&D,
- faire en sorte que 35 % des dépenses de R&D correspondent à des collaborations externes ou *extramuros* avec des centres publics ou privés espagnols,
- augmenter le nombre de nouvelles substances mises sur le marché,
- inverser la tendance croissante du déficit de la balance commerciale pour les entreprises participant au plan.

Pour adhérer au plan, les entreprises doivent remplir un questionnaire relatif à leur activité présente et prévisionnelle. Les entreprises sont ensuite auditées par un comité scientifique, en fonction des critères scientifiques, industriels et économiques suivants :

- valorisation scientifique des projets de R&D,
- existence de centres de R&D propres à l'entreprise,
- pourcentage des dépenses de R&D par rapport aux ventes,
- ressources humaines en R&D,
- collaborations externes avec des centres publics ou privés espagnols,
- nombre de nouvelles substances à l'étude, rapidité de mise sur le marché, avec une attention particulière pour les médicaments orphelins,
- investissements en R&D et en production,
- implantations industrielles,
- brevets résultant des travaux de R&D,
- balance commerciale et technologique.

La qualification pour Profarma II est octroyée par le ministère de la Science et de la Technologie. Les entreprises sont classées dans trois groupes :

- groupe A : entreprises ayant des activités de production et de recherche. Dans ce groupe, il y a quatre catégories : excellente, très bonne, bonne, acceptable ;

⁸⁸ Le ministère de la Santé est associé à la gestion du programme, dans le cadre d'un « Comité de coordination ».

⁸⁹ Source : <http://www6.mcyt.es/idlap/objetivos.htm>

- groupe B : entreprises ayant des activités de production et de développement technologique, ou des activités ponctuelles de recherche à un niveau quantitativement inférieur à celles du groupe A ;
- groupe C : entreprises sans activité industrielle, mais ayant une activité de recherche propre ou contractualisée et sous-traitant une partie de leur production sur territoire espagnol.

Le classement dans Profarma II donne, comme avantage direct, un accès préférentiel et rapide aux programmes d'aide à l'innovation et à la R&D disponibles en Espagne. Il s'agit, en particulier :

- du programme PROFIT⁹⁰, du ministère de la Science et de la Technologie. Ce programme couvre un large champ de secteurs scientifiques et techniques, parmi lesquels la biomédecine et les biotechnologies. Il finance, par subventions ou prêts à taux zéro, des projets à caractère scientifique ou technologique. Il semble, toutefois, que, pour l'année 2001, pour ces deux disciplines, l'essentiel des financements ait été affecté au secteur public⁹¹.
- des aides à l'innovation du CDTI⁹², organisme dépendant du ministère de la Science et de la Technologie. Le CDTI finance, principalement par prêt à taux zéros, des projets de développement technologique.
- des aides régionales : ces aides sont en général peu importantes en montant, mais le soutien des autorités régionales est utile pour l'obtention des aides nationales.

Mais il y a d'autres avantages, indirects.

Profarma II : les principaux avantages de l'adhésion sont indirects

D'après les industriels rencontrés, le fait d'être qualifié dans Profarma II donne d'autres avantages à une entreprise :

- un avantage pour la négociation des prix des médicaments avec le ministère de la Santé. La plupart des entreprises rencontrées ont indiqué que, bien que cela ne figure dans aucun texte, un « bon » classement dans Profarma est 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 de la contribution de l'entreprise au financement de la recherche publique dans le cadre du *Pacto* (cf § 2-2). Cet avantage n'est pas négligeable, car la réduction peut aller jusqu'à 0,2 % du montant des ventes à la sécurité sociale⁹³.

⁹⁰ *Programa de Fomento de la Investigación Tecnica.*

⁹¹ Cf. *Les biotechnologies en Espagne*, Mission économique de Barcelone, Ambassade de France, août 2003, p. 53-55 : pour les biotechnologies, en 2001, le montant total de subventions allouées a été de 13,98 M€, avec une part importante pour les centres publics ; pour la biomédecine, en 2001, l'essentiel des 51 M€ de subventions et des 25 M€ de prêts bonifiés a été attribué au secteur public.

⁹² *Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial.*

⁹³ Par exemple, le classement dans le groupe A, catégorie « excellente » 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.

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

Dans la pratique⁹⁴, pour les médicaments à usage humain, les entreprises classées dans Profarma II représentent 84 % du marché. Toutes les *big pharma*s ayant une présence significative sur le marché espagnol y sont, à l'exception notable de GSK⁹⁵. Parmi les 20 premières mondiales, la seule *big pharma* classée en groupe A catégorie « excellente » est Eli Lilly. Et les 16 entreprises classées en groupe A catégorie « excellente » ou « très bonne » ont des ratios de R&D sur chiffre d'affaires similaires à ceux des entreprises les plus innovantes d'Europe, des États Unis ou du Japon⁹⁶.

2-2 Le *Pacto* : un cadre stable pour l'exercice de la régulation ?

Le *Pacto* désigne une convention, couvrant les années 2002 à 2004, entre Farmaindustria, organisme professionnel, le ministre de la Santé et le vice-président du Conseil Inter-territorial du Système National de Santé⁹⁷.

2-2-1 Principales dispositions du *Pacto*

Dans les **préambules**, quelques objectifs sont intéressants à noter :

- un objectif affiché par Farmaindustria : promouvoir des mesures orientées vers un développement industriel et technologique de l'industrie pharmaceutique ;
- un objectif commun aux parties : faire en sorte qu'une augmentation de la dépense publique pharmaceutique finançable par le budget public soit compatible avec le développement économique de l'industrie pharmaceutique nationale, qui a un rôle important dans l'économie nationale.

Du côté du **ministère de la Santé**, les engagements sont les suivants :

- maintenir un cadre réglementaire stable et prévisible,
- favoriser la commercialisation des médicaments génériques,
- établir de nouveaux groupes homogènes au sein du système actuel de prix de référence,
- procéder à une révision annuelle des prix de référence,
- faire en sorte que l'impact économique total pour les entreprises, sur la période 2002-2004, des trois mesures précédentes soit inférieur à 631,06 M€,
- soutenir l'adoption de dispositions susceptibles de réduire l'impact négatif du commerce parallèle,
- proposer au Gouvernement l'adoption de dispositions fiscales plus favorables pour les dépenses et investissements de R&D affectés à des « lignes stratégiques ».

⁹⁴ 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/>.

⁹⁵ Pourtant, GSK a un centre de recherche dans la communauté autonome de Madrid.

⁹⁶ *Ibid.* p. 22.

⁹⁷ En Espagne, les communautés autonomes ont une compétence en matière de gestion de l'offre publique de soins (cf. § 2-4).

Du côté de **Farmaindustria**, les engagements sont les suivants :

- augmenter les investissements⁹⁸ 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 certains paramètres, afin de financer des projets de recherche d'intérêt général.

La contribution financière des industriels, pour une année n, comprend :

- une part fixe annuelle (Fn), versée par tranche de 30,05 M€ suivant un calendrier, fixé dans l'accord, s'étalant sur la période 2002-2004 (deux versements en 2002, deux en 2003, un en 2004);
- une part variable annuelle (Vn), déterminée début 2003, 2004 et 2005, à partir du taux d'augmentation des ventes en pharmacie par rapport à l'année précédente (Tn), exprimé en points, comme suit :

- Si l'augmentation du PIB nominal de l'année antérieure (Δn) est inférieure ou égale à 5,5 % :

$$Vn = 33,06 * (Tn - \Delta n - 1) \text{ en M€}$$

- Si l'augmentation du PIB nominal est comprise entre 5,5 et 6,5 points :

$$Vn = 33,06 * (Tn - 6,5) \text{ en M€}$$

Dans les deux cas, les fractions de point sont arrondies au point inférieur.
Et chaque année, la part variable est plafonnée par la contrainte que la somme de la part fixe et de la part variable ne peut excéder 99,17 M € :

$$Fn + Vn < 99,17 \text{ M€}.$$

L'accord prévoit une clause de révision dans les cas où :

- $(Tn - \Delta n - 1)$ ou $(Tn - 6,5)$ serait supérieur à 3 points,
- des mesures structurelles non prévues dans l'accord seraient adoptées,
- des mesures propres à l'industrie pharmaceutique et contraires aux dispositions de l'accord seraient adoptées.

Il est important de noter que, **implicitement, en acceptant ce mécanisme, le ministère de la Santé accepte l'idée d'un cadre stable de régulation jusqu'à un taux de croissance annuel des ventes en pharmacie de 9,5 %**, dès que la croissance du PIB nominal est supérieur à 5,5 %.

⁹⁸ Il semble que le terme « investissements » couvre à la fois les dépenses courantes et les investissements proprement dits.

2-2-2 Modalités de gestion du Pacto

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'État, sans affectation particulière. L'accord actuel a pour conséquence que cette contribution est maintenant affectée à la R&D. Cette contribution est remise, via une fondation créée par Farmaindustria⁹⁹, 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 privé pour bénéficier de ces financements. Il semble que, dans le processus de sélection, une négociation intervienne entre le ministère de la Santé et les communautés autonomes, bien que ces dernières n'apportent aucun financement.

Dans la pratique, donc, tout se passe comme si l'État 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€¹⁰⁰. La contribution des entreprises représentait 57 % du budget pour 2003 de l'Institut Carlos III¹⁰¹.

Pour l'année 2002, première année couverte par le *Pacto*, la croissance du PIB nominal a atteint 6,5 %, et celle des ventes à la sécurité sociale 9,9 %. Le différentiel de croissance entre les ventes et le PIB nominal étant supérieur à 3 points, 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€¹⁰².

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 sociale. Ce pourcentage varie entre 0,9 et 1,1 %, en fonction du classement de l'entreprise dans Profarma II. Un classement en groupe A catégorie « excellente » 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 Farmaindustria¹⁰³, les dépenses de R&D ont été de

⁹⁹ La *Fundacion Farmaindustria*, dont la création est prévue par l'accord.

¹⁰⁰ Source : OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l'OCDE*, 2003.

¹⁰¹ Cf. *Farmaindustria – Annual Report 2002*, p. 15.

¹⁰² *Ibid.* p. 15.

¹⁰³ *Ibid.* p. 15.

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).

La tenue des **engagements de l'État** semble avoir davantage donné matière à discussions. En effet, en 2003 une disposition législative a modifié significativement le système des prix de référence. La profession aurait pu considérer que l'État n'avait pas respecté son engagement de maintien d'un cadre réglementaire stable et prévisible et demander la révision du *Pacto*. Elle ne l'a pas fait, probablement car elle a estimé que, dans un contexte de forte croissance des ventes, elle aurait plus à perdre qu'à gagner d'un exercice de révision.

2-2-3 Le *Pacto* est-il compatible avec le droit européen de la concurrence ?

Le *Pacto* n'a pas été notifié à la Commission Européenne, que ce soit au titre des aides d'État ou à celui de la directive « transparence » de 1988 (cf. § 1-2-3).

Comme pour le PPRS britannique (cf. § 1-2-3), on peut s'interroger sur l'appréciation qu'aurait porté la DG Concurrence s'il y avait eu notification du *Pacto*. Il est probable que, au titre des aides d'État, 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 le caractère discriminant de la règle de calcul des contributions individuelles de chaque entreprise, fruit d'un accord uniquement entre entreprises : le système de modulation de la part fixe de la contribution (cf. § 2-2-2) en fonction du classement dans Profarma II ne désavantage-t-il pas les entreprises ne produisant et n'effectuant pas de R&D en Espagne ?

2-2-4 Questionnements autour du *Pacto*

- *Le Pacto est-il un facteur d'attractivité pour la production et la R&D ?*

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 relative 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 des bonnes perspectives de croissance, ce qui crée des conditions favorables pour le développement de la production et de la R&D (« l'argent appelle l'argent »).

Pour Farmaindustria, le bilan, en termes d'attractivité, est positif :

*« The Pact has been a powerful instrument for stimulating investment in pharmaceutical R&D in Spain, offering a credible framework of regulatory stability which has allowed the Spanish affiliates of multinational concerns to compete with other countries for research funding and resources »*¹⁰⁴.

¹⁰⁴ Ibid. p. 16.

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 vingtième¹⁰⁵.

- *Le Pacto est-il durable ?*

Le *Pacto* a deux fragilités, l'une interne et l'autre externe.

La fragilité interne est liée à l'acceptation implicite par le Gouvernement d'une stabilité dans l'exercice de la régulation tant que la croissance des ventes reste inférieure à 9,5 %. Certaines voix s'élèvent, en Espagne, pour dire qu'un tel système serait la cause de l'augmentation importante des dépenses de médicaments remboursés par la sécurité sociale (+ 9,9 % en 2002, + 12,0 %¹⁰⁶ en 2003).

La fragilité externe vient du poids croissant des communautés autonomes dans le système de santé. Fin 2001, une réforme leur a donné davantage de pouvoir dans le domaine de la santé. Le *Pacto*, qui n'a pas été signé par les communautés autonomes, mais par un Conseil Inter-territorial au rôle assez mineur (selon Farmaindustria¹⁰⁷) a été fortement critiqué par certaines d'entre elles. Elles ont, par ailleurs, mis sur pied des dispositifs pour contrôler les dépenses de médicaments en outrepassant les pouvoirs qui leur avaient été délégués par la loi, ce qui a donné lieu à un contentieux juridique de la part du Gouvernement central. Il semble que l'opinion publique soit très sensible à la question de la maîtrise régionale des dépenses de médicament : tous les mois, la ventilation des dépenses par communauté autonome est publiée dans la presse nationale.

Mais le *Pacto* a aussi une solidité interne, c'est qu'il apporte à la recherche publique des financements supplémentaires importants. Les milieux qui en sont bénéficiaires seront probablement attachés, à l'avenir, à préserver ces financements.

Le *Pacto*, dans sa forme actuelle, reflète un équilibre. Compte-tenu des évolutions politiques et institutionnelles, il n'est pas impossible que le point d'équilibre se déplace dans le prochain accord.

2-3 Un régime très favorable de crédit d'impôt-recherche :

Le régime de crédit d'impôt-recherche en Espagne est probablement l'un des plus favorables des pays de l'OCDE¹⁰⁸.

Les dépenses de R&D peuvent donner lieu à un crédit d'impôt, dont le fonctionnement est décrit ci-après¹⁰⁹ :

¹⁰⁵ Source : MJER, chiffres 2001, pharmacie . Dépenses intérieures de R&D des entreprises : 2 517 M€, dépenses extérieures de R&D des entreprises du secteur pharmaceutique sous-traitées en France à des entreprises hors secteur ou à des organismes de recherche : 117 M€ (Voir Annexe 1 – Note sur les séries statistiques).

¹⁰⁶ Estimation.

¹⁰⁷ Cf. *Farmaindustria – Annual Report 2002*, p. 18.

¹⁰⁸ Voir le graphique au § 2 de la partie « Synthèse ».

¹⁰⁹ Source : Garrigues, *Novedades Fiscales Pera 2003*, 1-2003, Enero 2003.

Calcul de la déduction :

Pour une année donnée, la déduction est égale à la somme de :

- 30 % de la moyenne des dépenses de R&D des deux années antérieures,
- 50 % de l'accroissement des dépenses par rapport à la moyenne des deux années antérieures,
- 10 % des dépenses de personnel affectées exclusivement à la R&D, des dépenses contractualisées avec les universités et certains centres, des dépenses pour les immobilisations matérielles et immatérielles affectées uniquement à la R&D.

Base de la déduction :

Dépenses réalisées diminuées de 65 % du montant des subventions reçues.

Limite de la déduction :

35 % de l'impôt sur les bénéfices, voire 45 % sous certaines conditions.

Par ailleurs, il existe aussi un régime de crédit d'impôt pour l'innovation technologique cumulable avec le crédit d'impôt-recherche dans la limite des 35 ou 45 % de l'impôt sur les bénéfices précédemment mentionnés, avec des taux de déduction plus faibles (10 ou 15 % suivant le type de dépenses).

Ce régime de crédit d'impôt-recherche permet, pour une entreprise faisant des bénéfices, de subventionner significativement la R&D. Prenons l'exemple, théorique, d'une entreprise n'ayant pas d'activité de R&D et ayant un résultat avant impôt de 13 M€, et voyons ce qui se passerait si, toutes choses égales par ailleurs, elle avait des dépenses annuelles de R&D d'un montant de 3 M€ permettant une déduction de 30 %. Le calcul de l'impôt sur les bénéfices, dans les deux cas, est exposé dans le tableau 1. On voit que le taux de subvention de la R&D est très important : 66 %.

Tableau 1 : Calcul, sur un cas théorique, du taux de subvention de l'activité de R&D par les mesures fiscales en Espagne

	Sans dépenses de R&D (en M€)	Avec dépenses de R&D de 3 M€ (en M€)
Résultat avant impôt	13	10
Impôt sur les sociétés théorique (taux : 35,26 %)		3,52
Déduction maximale au titre du crédit d'impôt-recherche (35 %)		1,23
Déduction (30 % des dépenses de R&D)		0,90
Impôt sur les sociétés	4,58	2,62
Economie d'impôt		1,97
Taux de subvention de la R&D		66 %

Ce mécanisme est donc, en théorie, très incitatif pour les entreprises innovantes implantées commercialement, mais ayant peu d'activités de R&D en Espagne. En effet, en localisant en Espagne des activités de R&D supplémentaires, elles pourront réduire significativement leur impôt sur les sociétés. Et des entreprises rencontrées m'ont confirmé que, grâce à cela, elles finançaient une partie non négligeable de leur R&D.

Dans la pratique, il semble que le crédit d'impôt-recherche n'ait pas été autant utilisé que prévu. Selon un industriel rencontré, ceci serait dû à une méfiance des entreprises vis-à-vis d'un régime entraînant des contrôles accrus de la part de l'administration fiscale. Cette méfiance devrait, selon lui, pouvoir être surmontée prochainement, dans la mesure où un récent texte législatif aurait habilité le ministère de la Science et de la Technologie à faire les contrôles et certifications relatifs au crédit d'impôt-recherche à la place de l'administration fiscale.

2-4 Essais cliniques : une position médiane ?

Les avis recueillis, pour ce qui concerne les essais cliniques, sont convergents. En plus des conditions favorables pour la R&D pharmaceutique exposées plus haut, l'Espagne présente un certain nombre d'avantages pour les essais cliniques : coûts légèrement inférieurs à ceux de la France, bon consentement des patients, motivation des équipes médicales.

Un inconvénient fréquemment cité est la lourdeur des procédures d'agrément. L'accord du comité éthique de chaque hôpital concerné est nécessaire, alors qu'en France, il suffit d'un seul accord.

2-5 L'Espagne : un sérieux concurrent pour la France pour les investissements en R&D ?

En définitive, il apparaît que les facteurs d'attractivité de l'Espagne pour l'industrie pharmaceutique innovante sont les suivants :

- le cadre conventionnel pour les relations État-profession, qui satisfait les entreprises et qui laisse la possibilité d'une augmentation importante pour les ventes ;
- la possibilité d'obtenir, pour les investissements en R&D ou en production, des contreparties en termes de prix ;
- le régime fiscal favorable pour les activités de R&D ;
- un bon consentement des patients et une demande du système de soins pour les essais cliniques.

Le principaux facteurs dissuasifs sont :

- le niveau quantitatif assez faible de la recherche publique,
- la longueur des procédures pour obtenir les autorisations pour les essais cliniques.

En matière d'attractivité et de compétitivité, les résultats de l'Espagne doivent être considérés avec respect :

- une croissance des dépenses de R&D des entreprises d'en moyenne 13 % par an entre 1995 et 2002,
- deux annonces récentes de *big pharmas* : GSK a créé un centre de criblage à très haut débit dans son centre de Tres Cantos, à côté de Madrid, et Eli Lilly a annoncé qu'il envisageait d'investir 20 M\$ et de créer 60 emplois dans son centre d'Alcobendas (région de Madrid).

La France a-t-elle été en concurrence avec l'Espagne pour ces investissements ?

Chapitre 3 – L'Allemagne : une industrie dynamique, malgré un marché difficile et une absence apparente de politique sectorielle

À entendre certains, l'industrie pharmaceutique en Allemagne, premier marché européen, serait sur le déclin :

- le solde des échanges extérieurs pour les produits pharmaceutiques est en diminution (+ 2,3 M€ en 2002, contre 4,6 M€ en 2000 et 6,7 M€ en 2001¹¹⁰), alors que la tendance est inverse pour le Royaume Uni et la France ;
- la production a atteint un palier, alors qu'elle n'a pas cessé d'augmenter en France, au Royaume Uni et en Espagne ;
- l'Allemagne ne compte plus aucune entreprise parmi les 10 premières mondiales, alors qu'en 1989 elle en comptait deux (Hoechst et Bayer)¹¹¹ ;
- les récentes décisions gouvernementales (passage du taux de « remise obligatoire » de 6 % à 16 % pour tous les médicaments non soumis au tarif de référence, déremboursement total des médicaments OTC) devraient avoir un impact désastreux sur l'activité des entreprises en Allemagne¹¹².

Et pourtant, des indicateurs en matière de R&D sont meilleurs qu'en France :

- les dépenses de R&D des entreprises dans le pays sont en progression régulière de 6 % par an depuis 1995, alors qu'en France, elles stagnent depuis 1999¹¹³ ;
- l'Allemagne est passée depuis 1999 à la première place européenne pour le nombre de sociétés spécialisées en biotechnologies (cf. graphique n°1) et est, avec 13 400 emplois en 2001, à la deuxième place pour le nombre d'employés dans ces entreprises, loin devant la France (qui en compte 4 500)¹¹⁴.

Alors, que penser de l'Allemagne ?

¹¹⁰ Source : EFPIA

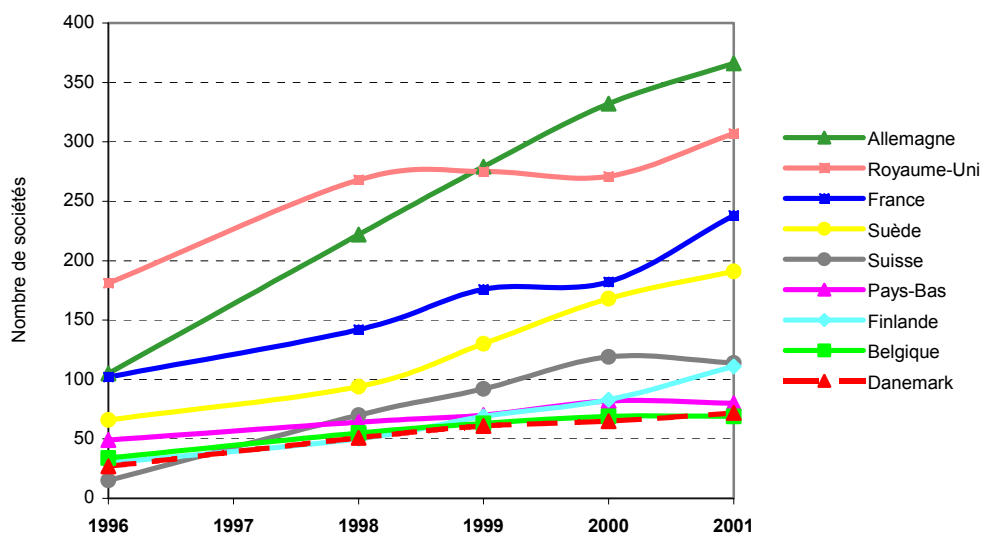
¹¹¹ Ceci n'est pas inexact. Mais Aventis, société franco-allemande dont le siège est en France, est n°6 mondial pour les médicaments de prescription en 2002 (source : Scripmagazine, February 2004, p. 35).

¹¹² Selon un communiqué de presse du 7/1/2004 du VFA, l'organisation professionnelle des entreprises pharmaceutiques innovantes, les industriels, dans un exercice où les notes les meilleures correspondent aux chiffres les plus faibles, donnent désormais à l'Allemagne la note 4 en matière d'attractivité, contre 1,3 aux États Unis, 2,2 à la Suisse, 2,7 au Royaume Uni et 3,3 à la France.

http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm_001_2004.html

¹¹³ Source EFPIA

¹¹⁴ Source : Kopp P., *Le secteur français des biotechnologies*, décembre 2003, p.33 (compilation par l'auteur).

Graphique n°1 : Évolution du nombre de sociétés spécialisées en biotechnologies

Source : Ernst & Young

3-1 Des fondamentaux solides

L'Allemagne possède, dans le domaine pharmaceutique, une base industrielle et une R&D publique solides.

La **base industrielle** est composée, outre un nombre important de petites entreprises, de sociétés allemandes internationales « moyennes » (entre 1 et 5 G€ de chiffre d'affaires en médicaments de prescription), qui sont innovantes et internationalisées : Boehringer Ingelheim, Bayer, Schering, Merck KG et Altana. Il faut y ajouter Aventis, qui a une présence industrielle forte à Francfort et Roche, qui a repris récemment la base industrielle de Boehringer Mannheim.

Toutes les entreprises citées sont dynamiques, sauf peut-être Bayer, en production et en R&D. Et il faut ajouter que l'Allemagne est n°2 mondial, après les États Unis, pour la production bio-pharmaceutique : en 2003 Boehringer Ingelheim a doublé sa production par bio-processing et Aventis a ouvert une troisième usine de production biologique d'insuline, Roche est en train de construire une nouvelle usine¹¹⁵.

Il convient, à cet égard, de signaler le pronostic favorable sur la compétitivité de l'industrie pharmaceutique allemande, formulé récemment par des universitaires britanniques. Selon elles, les écarts avec l'industrie britannique en termes de capacité d'innovation et de compétitivité devraient à l'avenir diminuer, voire disparaître, à cause de l'effort

¹¹⁵ Source : Scrip n°2887, September 24th 2003, p. 2.

d'internationalisation des entreprises allemandes combiné au maintien d'un enracinement national en matière d'accès à la connaissance et de ressources humaines de haut niveau¹¹⁶.

En matière de **R&D publique** dans le domaine des sciences de la vie, l'Allemagne compte, outre les universités, de nombreuses unités au sein en particulier du Max-Planck-Institut, de la Hermann von Helmholtz-Gesellschaft, du WGL (nombreux instituts issus de l'ex-RDA),...

Il est difficile d'évaluer l'ensemble des crédits publics qui y sont affectés, en particulier à cause du fait que de nombreux organismes bénéficient concomitamment de plusieurs sources de financements publics : crédits récurrents de l'État fédéral et des Länder, financements de projets de la part de l'État fédéral et des Länder. Quelques chiffres cependant

- en 2002, les financements fédéraux de projets de R&D dans le domaine médical et dans celui de la biotechnologie se sont élevés à 995 M€¹¹⁷. Ces financements ont principalement, mais pas exclusivement¹¹⁸, été attribués à la recherche publique.
- en 1999, les crédits récurrents affectés par l'État fédéral aux organismes de recherche dans le domaine de la santé et aux activités de R&D dans les facultés de médecine se sont élevés respectivement à 224 et 1 961 M€¹¹⁹.
- pour l'année 2000, les financements publics à la R&D en santé sont évalués à 2,2 G€ par l'OCDE¹²⁰.

Bien que les comparaisons en la matière soient difficiles (en particulier à cause des incertitudes sur les financements des Länder), il semble que l'Allemagne soit à un niveau supérieur à la France pour le montant des financements publics à la R&D du secteur public dans le domaine de la santé (estimé à 2,9 G€ pour 2002¹²¹ - voir graphique du § 1-8)).

3-2 Un volontarisme gouvernemental dans le domaine des biotechnologies

Le développement important des biotechnologies en Allemagne résulte d'une action volontariste du gouvernement fédéral, relayée par les Länder¹²². Les trois principaux outils de cette politique, qui s'est déployée entre 1995 et 2002, furent les suivants :

- *L'incitation à la création de « bioclusters » :*

De l'avis unanime des observateurs et des acteurs rencontrés, c'est le programme Bioregio, lancé en 1995, qui est à l'origine de la création de *bioclusters*, c'est-à-dire de la mise en réseau, dans certaines zones, de la recherche académique, de l'industrie, des financements privés et des pouvoirs publics.

¹¹⁶ Cf. Lane C., Probert J., *Globalisation and its Impact on Competitiveness : the Case of the British and German Pharmaceutical Industry*, ESRC Centre for Business Research, University of Cambridge, Working Paper N°262, June 2003, p. 20.

¹¹⁷ Source : *Faktenbericht Forschung 2002*, Bundesministerium für Bildung und Forschung.

¹¹⁸ Un document du ministère de l'Éducation et de la Recherche indique que, sur la période 1996-2001, le montant cumulé des financements de ce ministère aux industries des sciences de la vie s'est élevé à 307 M€ - Cf. *Förderung der Life-Science-Industrie durch das Ministerium für Bildung und Forschung in den Jahren 1996-2001*, April 2002.

¹¹⁹ Source : *Faktenbericht Forschung 2002*.

¹²⁰ OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l'OCDE*, 2003.

¹²¹ *Ibid.*

¹²² Les données factuelles figurant dans ce paragraphe ont, pour la plupart, été fournies par la mission économique de l'ambassade de France en Allemagne.

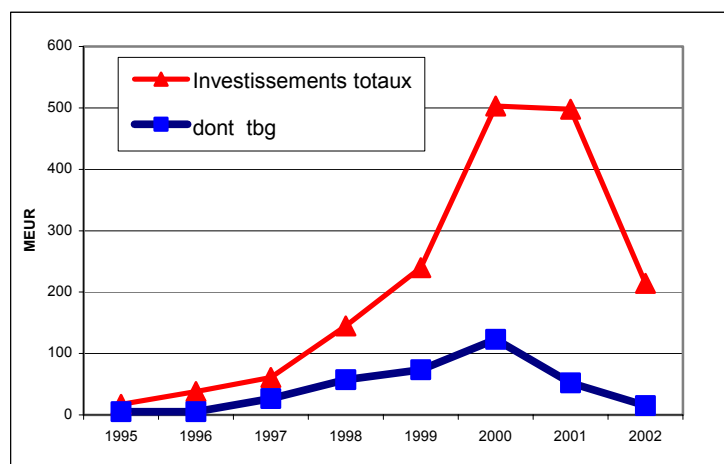
A l'issue de l'appel d'offre de Bioregio, 4 zones¹²³ ont été sélectionnées, parmi 17, par un jury indépendant composé d'experts internationaux. Les projets issus de ces zones avaient un droit exclusif de tirage sur un fonds fédéral d'aide à la R&D en biotechnologie, d'un montant de 90 M€. L'effet de Bioregio a été double. D'une part, il a permis de mobiliser quelques 180 M€ d'investissements privés pour des projets de biotechnologies (les financements fédéraux ne pouvaient financer que 50 % des coûts, le reste devant être pris en charge par la ou les entreprises participantes). Et, d'autre part, des Länder non lauréats, ayant mesuré les enjeux, ont développé d'autres *bioclusters* en utilisant d'autres sources de financements.

- *L'investissement public direct dans les « start ups » de biotechnologies :*

L'originalité du système allemand, c'est que les pouvoirs publics ont investi massivement et directement dans les *start ups*. Le principal vecteur de ces investissements fut la Technologie-Beteiligungs-Gesellschaft (TBG), banque publique créée en 1989. Entre 1996 et 2002, la TBG a abondé les investissements des *venture capitalists* dans les sociétés de biotechnologies, pour un montant cumulé d'environ 370 M€.

Là encore, l'effet a été double. D'une part, cela a permis la création et l'essor de sociétés de capital-risque allemandes. Et, d'autre part, cela a donné un effet de levier important aux investissements des *venture capitalists* (cf. graphique n°2) L'exemple de la Bavière est, à cet égard, particulièrement significatif. Dans ce Land, 1 M€ de financement en capital risque permettait d'obtenir 4 M€ d'argent public (1 M€ de la TBG et 1 M€ du Land, en participation au capital, et 2 M€ en subvention de Bioregio, les financements non fédéraux étant considérés comme contrepartie de l'entreprise au projet).

Graphique n°2 : Investissement de la TBG et investissements totaux de capital-risque dans les biotechnologies



Sources¹²⁴ : TBG et BVK (German Venture Capital Association)

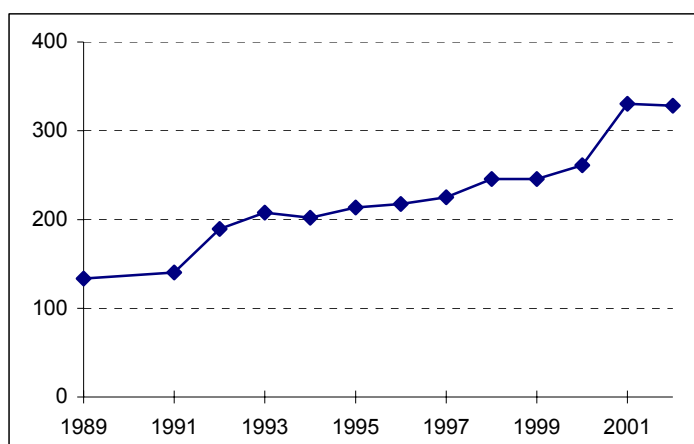
¹²³ Munich, la biorégion de Rhénanie, le triangle « Rhin-Neckar » et la biorégion de Jena.

¹²⁴ Graphique transmis par la mission économique de l'ambassade de France en Allemagne

- *L'augmentation des aides fédérales à la R&D en biotechnologies :*

Entre 1990 et 2002, le montant des budgets des aides du ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche à des projets de R&D en biotechnologies a doublé (cf. graphique n°3), passant de 150 à 330 M€.

Graphique n°3 : Évolution des budgets affectés par le ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche aux biotechnologies (en millions d'euros)



En Allemagne, il semble qu'il y ait un consensus sur l'effet de cette politique : la croissance importante à la fois du nombre d'entreprises de biotechnologies à partir de 1996 (cf. graphique n°1) et des montants de capital-risque investis à partir de 1998 (cf. graphique n°2) n'auraient pas eu lieu sans ce volontarisme du gouvernement fédéral.

Mais, à partir de 2002, ce modèle n'a plus fonctionné. Comme partout ailleurs dans le monde, les financeurs privés se sont faits plus exigeants. La TBG, qui avait enregistré des pertes importantes (le chiffre de 220 M€ a été avancé), a suivi le mouvement et recentré son action sur le financement en phase d'amorçage (montant maximum : 150 000 €). On a alors assisté à un mouvement de « consolidation » des entreprises de biotechnologies. Début 2004, les financements privés étaient toujours rares. Le Gouvernement fédéral avait le projet de créer un « fonds de fonds », d'un montant de 500 M€, financé à parité entre le Fonds Européen d'Investissement (FEI) et le KfW, qui est la « maison-mère » de la TBG ; les financements ne seraient pas investis directement dans les entreprises, mais confiés à des *venture capitalists*, charge à eux de les investir.

Il est probablement encore un peu tôt pour tirer le bilan de l'expérience allemande. Parmi les aspects négatifs, on peut mentionner le fait que l'accès facile aux capitaux publics a, selon de nombreux observateurs, conduit à des erreurs d'investissement, faute d'expertise suffisante dans les premiers temps. Parmi les aspects positifs, on pourrait citer l'émergence d'un secteur

des entreprises de biotechnologies. Même si beaucoup d'entreprises disparaissent, il restera des hommes et des femmes ayant acquis une expérience qui pourrait s'avérer précieuse pour les entreprises pharmaceutiques, les sociétés de *venture capital* et la recherche publique. En dernier ressort, le jugement sur cette expérience dépendra du succès des entreprises créées : s'il en sort deux ou trois *success stories* comme Amgen ou Serono, peu nombreux seront ceux qui reprocheront à l'État fédéral son volontarisme !

3-3 Un signal récent du Gouvernement fédéral vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique : la création d'une *task force*

En Allemagne, il n'y a aucune disposition majeure visant à améliorer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique ou l'attractivité pour cette industrie :

- les prix des médicaments sont libres, avec un système de prix de référence (pour le remboursement des médicaments non innovants) ne laissant pas place à la prise en compte de préoccupations de politique industrielle;
- il n'y a pas de régime de crédit d'impôt-recherche ;
- les financements fédéraux aux projets de R&D des grandes entreprises sont faibles ; par exemple, sur la période 1996-2001, le montant cumulé des financements accordés à Aventis Pharma par le ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche a été de 7 M€¹²⁵, alors que ses dépenses annuelles de R&D en Allemagne sont d'environ 800 M€¹²⁶.

Il convient cependant de signaler une disposition qui permet, indirectement, de préserver l'emploi industriel. Il s'agit du système de liste négative, système par lequel tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont pris en charge par les caisses d'assurance maladie, sauf ceux figurant sur une liste. Dans la pratique, ce système serait assez peu sélectif et permettrait de préserver un tissu d'entreprises du *Mittelstand* productrices de médicaments « traditionnels » ou homéopathiques, qui représenteraient 30 à 40 % de l'emploi de l'industrie pharmaceutique¹²⁷.

Récemment, le Gouvernement a envoyé un signal à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique.

En mai 2003, la ministre fédérale des Affaires sociales a annoncé la création d'une *task force* sur l'attractivité de l'Allemagne pour l'industrie pharmaceutique. Cette *task force*, présidée par le secrétaire d'État à la Santé, est constituée de représentants de divers types d'entreprises pharmaceutiques (*Mittelstand*, entreprises innovantes, génériqueurs), des ministères concernés (Économie, Affaires sociales, Éducation et Recherche) et des syndicats. Les travaux doivent durer un an.

L'objectif est de faire, autour en mai 2004, des propositions pour améliorer les « conditions locales » (*Standortbedingungen*) pour l'industrie pharmaceutique allemande. Les thèmes de travail sont les suivants : politique en matière de recherche, amélioration des positions sur le

¹²⁵ Source : *Förderung der Life-Science-Industrie durch das Ministerium für Bildung und Forschung in den Jahren 1996-2001*, April 2002.

¹²⁶ Chiffres 2003.

¹²⁷ Cf. Masson A. , *ibid.* p. 39.

marché européen, élimination des obstacles réglementaires et organisationnels pour la mise sur le marché (*Zulassung*) des médicaments.

3-4 Une dynamique à l'œuvre du côté des essais cliniques ?

En matière d'essais cliniques, les seules données nationales disponibles sont celles figurant dans une étude parue en 2001 (cf. tableau n°2). Elles montrent que, en nombre total d'essais en cours par habitant, l'Allemagne se situe loin derrière le Royaume Uni, et légèrement derrière la France.

**Tableau n°2 : Essais cliniques : nombre de projets¹²⁸ en cours
au Royaume Uni, en France et en Allemagne**

Par 10 millions d'habitants

	Phase I	Phase II	Phase III	Total	Population en 1999 (Mio d'hab.)
Royaume Uni	30,9	33,9	14,5	79,3	59,4
France	9,3	14,7	7,1	31,1	60,6
Allemagne	5,9	12,4	7,1	25,4	82,1

Source : *Wettbewerbsfähigkeit Deutschland als Standort für Arzneimittelforschung und-entwicklung*, The Boston Consulting Group, novembre 2001, d'après Pharmaprojects 8/2001. La date de référence pour le nombre de projets en cours n'est pas mentionnée.

Cependant, la dynamique semble bonne, à la différence de la France. Alors qu'en France, la tendance est la baisse (le nombre d'essais cliniques déclarés à l'AFSSAPS a diminué de 17 % entre 1998 et 2002¹²⁹), certains industriels étrangers déclarent que leurs budgets d'essais cliniques en Allemagne augmentent régulièrement de quelque 10 % par an. L'explication donnée sur la cause de ce dynamisme est double :

- le management des essais est de meilleure qualité : les Allemands ont tendance à être plus « pessimistes » que les autres et à prévoir ce qu'ils feront si les choses ne se passent pas comme prévu;
- les entreprises ont un accès direct aux investigateurs, ce qui améliore la qualité au niveau de l'exécution (alors qu'en France, bien souvent, les chefs de services hospitaliers seraient leurs seuls interlocuteurs).

¹²⁸ Les projets sont définis comme des médicaments en phase d'essais clinique pour une indication donnée, indépendamment de leur présentation.

¹²⁹ Source : AFSSAPS – Toutes phases confondues (y compris phases IV et « indéterminée »).

Une autre cause de ce dynamisme tient peut-être à l'amélioration de la coordination entre centres d'essais cliniques, qui a été encouragée par le ministère de l'Éducation et de la Recherche. La création de 12 centres de coordination d'essais cliniques (*Koordinierungszenter für klinische Studien* – KKS) est subventionnée sur la période 1998-2007 par un programme doté de 30 M€. Un des objectifs affichés¹³⁰ est de créer une offre qui soit intéressante pour l'industrie pharmaceutique et pour celle des dispositifs médicaux.

3-5 Atouts et faiblesses de l'Allemagne

On le voit donc, il y a, en Allemagne, un relatif dynamisme dans le domaine de l'innovation pharmaceutique, sans qu'il y ait une politique structurelle ou une priorité affichée pour ce secteur (les entreprises spécialisées en biotechnologies mises à part, cf. § 3-2), et malgré une politique de prix fortement critiquée la profession¹³¹. Comment expliquer cela ?

La réponse tient peut-être en une formule un peu longue, empruntée à une universitaire britannique¹³² : « la capacité de la politique à influencer la manière et la vitesse à laquelle le système national d'innovation peut s'adapter en réponse aux impératifs exogènes de la compétitivité globale ». De ce point de vue, l'Allemagne semble, selon cette universitaire, comme d'ailleurs les États Unis, posséder une capacité à s'adapter. Cela tient à des caractéristiques internes de son système d'innovation :

- partage clair des rôles entre les diverses institutions, de la recherche fondamentale jusqu'au développement industriel, dans la chaîne de l'innovation;
- interdépendance entre ces institutions, qui permet le transfert de technologie ;
- concurrence ente institutions pour l'obtention des financements, ce qui est source de dynamisme.

L'atout principal de l'Allemagne ce serait donc sa capacité interne à adapter ses systèmes d'innovation dans ses secteurs-clés (la pharmacie est un de ces secteurs-clés). L'exemple des entreprises spécialisées en biotechnologies est, à cet égard, édifiant. En quelques années, l'Allemagne a su mettre en place, à grande échelle, un nouveau système d'innovation. De même, en pharmacie, les entreprises ont su prendre le virage de l'internationalisation.

Les faiblesses actuelles de l'Allemagne, en matière d'attractivité, semblent être les suivantes :

- une difficulté à établir un cadre stable pour les relations avec la profession ;
- une difficulté, pour les entreprises étrangères, à établir des partenariats avec les instituts de recherche publics ;
- un cadre fiscal peu attractif pour la R&D des entreprises.

¹³⁰ Cf. <http://www.bmbf.de/de/1173.php>

¹³¹ Le président de Pfizer, Henry McKinnel, a déclaré en décembre 2003 au sujet de l'Allemagne : « le système actuel court à l'échec » (*Der Spiegel* n°50/2003).

¹³² Harding R., *Dynamic Germany – The role of Policy in Enabling Markets*, Internationale Politik und Gesellschaft – Online – International Politics and Society – 2/2002.

Chapitre 4 – L'Irlande : après le boom de la production, celui de la R&D ?

L'Irlande a un petit marché intérieur (1 % du marché pharmaceutique européen¹³³) et ne représentait, en 1990, que 1 % de la production pharmaceutique européenne. Aujourd'hui, elle « pèse » 14 % de la production européenne, à peine moins que l'Allemagne (18 %) et, avec un solde de 13,7 G€, elle est le premier exportateur net européen de médicaments, loin devant la France, qui, avec 6,4 G€, est au deuxième rang¹³⁴.

Le boom de la production est, ainsi qu'on va le voir, lié à une fiscalité très avantageuse, couplée à un dynamisme de l'Irish Development Agency. Mais aujourd'hui, pour les autorités irlandaises, le *challenge* est ailleurs : il s'agit de développer la *knowledge based economy*. Ceci sera examiné dans une deuxième partie.

4-1 Une fiscalité sur la production très avantageuse :

Dans le domaine pharmaceutique, il y a maintenant quelques 20 000 emplois¹³⁵ en Irlande, soit un triplement en 10 ans ; 9 des 10 premières sociétés mondiales ont au moins un centre de production en Irlande¹³⁶. Wyeth est en train de construire, près de Dublin, ce qui sera probablement la plus grosse unité de bio-fabrication de médicaments au monde (investissement de 1,8 G€, création de 1 300 emplois). Dans le domaine des dispositifs médicaux, l'essor de l'Irlande est comparable ; 13 des 20 premières sociétés mondiales se sont installées en Irlande¹³⁷, le secteur totalise 22 000 emplois et ses exportations ont dépassé 3 G€ en 2002¹³⁸. Cependant, il ne s'agit, pour l'essentiel, dans ces deux secteurs, que d'activités de production¹³⁹.

Ce remarquable essor est le résultat de la mise en œuvre, depuis une quinzaine d'années, d'une politique d'attractivité des investissements internationaux dits mobiles ciblée principalement sur trois secteurs : l'électronique, les services internationaux et les industries de santé. Les deux principaux moyens au service de cette politique sont la fiscalité et l'Irish Development Agency (IDA).

Un taux d'impôt sur les sociétés de 10 % jusqu'en 2010 et de 12,5 % au delà

Le taux d'impôt sur les sociétés en Irlande est l'un des plus bas d'Europe. Jusqu'en 2000, ce taux était de 10 % pour les sociétés « manufacturières » (*manufacturing*), l'acception de ce terme étant assez large : outre les sociétés produisant en Irlande, étaient bénéficiaires de ce taux les sociétés d'engineering, de service informatique, de maintenance aéronautique, de pisciculture, de production de films, ...

¹³³ Source EFPIA – Données 2002.

¹³⁴ *Idem.*

¹³⁵ *Idem.*

¹³⁶ Source : Forfas, *The Supply and Demand for Skills in the Biotechnology Sector*, September 2003, p. 26.

¹³⁷ Source : Science Fondation Ireland, *The Scientists and Engineers of Science Fondation Ireland*, p. 3.

¹³⁸ Source : *idem.*

¹³⁹ Dans le domaine de la pharmacie, les dépenses intérieures de R&D des entreprises ne représentent que 85 M€, alors que leur chiffre d'affaires est de 16,6 G€ (chiffres 2002, source : EFPIA).

Depuis 2000, le taux de 10 % est maintenu pour les sociétés produisant en Irlande à cette date et ce jusqu'en 2010, date à laquelle il passera à 12,5 %. Pour les autres sociétés, il est au niveau de 12,5 % depuis 2003^{140 141}.

Ce régime fiscal est très favorable pour la production. Pour une société pharmaceutique ayant une production annuelle d'une valeur de 1 G€ et un résultat avant impôt d'environ 350 M€ (valeur indicative semblant correspondre à un ratio moyen pour ce type d'activité en Irlande), le gain fiscal¹⁴², par rapport à une implantation en France (où le taux est de 34,33 %), est d'environ...85 M€ par an ! Il l'est beaucoup moins pour la R&D, puisque les dépenses de R&D, déduites du résultat, ne permettent qu'un gain d'impôt égal à 10 % de leur montant.

L'Irish Development Agency : la séduction d'État

L'IDA est l'agence gouvernementale chargée de développer les implantations d'entreprises étrangères. Elle est reconnue pour son dynamisme et son efficacité. Sa méthode : la prospection ciblée. Dans le domaine pharmaceutique, ses représentants ont régulièrement rendu visite aux dirigeants de niveau mondial des *big pharmas* et assuré une présence dans les congrès importants.

L'IDA a pu faire valoir, au cours des quinze dernières années, outre la fiscalité, divers facteurs d'attractivité de l'Irlande : l'intégration dans le marché unique européen et dans la zone euro, l'effet des financements européens, la disponibilité d'une main d'œuvre et de cadres qualifiés, la disponibilité de sites favorables, la sensibilité *pro-business* du Gouvernement, et, au fur et à mesure des investissements, la spécialisation de l'Irlande dans les industries de santé.

Pour les entreprises américaines, qui sont, de loin, les plus gros investisseurs étrangers en Irlande, l'IDA a su aussi mettre en valeur la proximité linguistique (facteur très important) et utiliser le réseau des nombreux américains d'origine irlandaise. Et, très probablement, la médiation américaine qui a abouti au *Good Friday Agreement* de 1998, a eu des effets indirects en termes d'investissements et de financements en provenance des États Unis.

L'IDA dispose, par ailleurs, de la batterie habituelle des aides à l'implantation (aides à la création d'emplois, à la formation,...) et d'aides spécifiques pour l'implantation d'activités de R&D. Il semble cependant qu'elle l'utilise en restant, le plus souvent bien en dessous des plafonds européens, surtout depuis le milieu des années 90¹⁴³. Le montant total des aides est, de 116 M€ payés en 2002, dont 2,2 M€ pour la R&D, pour 11 743 nouveaux emplois créés¹⁴⁴. Pour les aides à la R&D, des engagements significatifs ont été annoncés en 2002 : 30 M€ de financements, pour 31 sociétés générant 120 M€ de dépenses de R&D¹⁴⁵.

¹⁴⁰ Source : <http://www.lowtax.net/lowtax/html/jirdctx.html>. Le taux de droit commun était de 32 % en 1998. Il est passé à 28 % en 1999, 24 % en 2000, 20 % en 2001, 16 % en 2002 et 12,5 % en 2003.

¹⁴¹ Pour être complet, il faut signaler que ce taux de 10 % s'applique encore aussi pour certaines sociétés présentes dans la zone franche de l'aéroport de Shannon (jusqu'à fin 2005) et ou dans l'International Service Centre de Dublin (jusqu'à fin 2004).

¹⁴² Dans le cas où le taux d'imposition est de 10 %.

¹⁴³ Pour les entreprises aidées par l'IDA, le montant de la subvention moyenne par emploi créé était de 25 417 € sur la période 1987-1993 et de 15 897 € sur la période 1996-2002 (en euros constants 2002). Cf. *IDA Annual Report 2002*.

¹⁴⁴ Source : *IDA Annual Report 2002*.

¹⁴⁵ Source : *idem*.

Cependant, dès la fin des années 1990, les stratèges irlandais ont vu que, du fait de l'augmentation domestique des coûts du travail et de la concurrence des pays de l'Europe orientale et de certains pays d'Asie, l'Irlande ne pourrait maintenir durablement son avantage compétitif en matière de production. Et, cela s'est traduit dans les chiffres dès 2001 : le nombre d'emplois dans les entreprises ayant été aidées par l'IDA a commencé à diminuer : 141 000 en 2000, 136 000 en 2001 et 133 000 en 2002.

C'est sans doute ceci qui a motivé le passage à une politique orientée vers la *knowledge based economy*.

4-2 Vers la *knowledge based economy* ?

L'objectif du Gouvernement est de positionner l'Irlande dans les activités à haute valeur ajoutée intellectuelle, et, plus particulièrement, dans les disciplines appelées, pense-t-on, à générer le plus de richesse : les technologies de l'information et de la communication (TIC) et les biotechnologies. Pour cela, le projet est de créer une base solide de R&D, dans un pays qui n'a pas, jusqu'à maintenant, beaucoup investi dans la recherche : les dépenses de R&D représentaient, en 2001, 1,38 % du PIB, alors que la moyenne de l'OCDE était à 2,24 %¹⁴⁶.

Les principes affichés¹⁴⁷ pour constituer cette base de R&D sont directement transposés du système américain :

- financer la recherche fondamentale suivant le mérite et la performance,
- laisser aux bons chercheurs la liberté d'explorer des pistes et de mener à bien leurs travaux,
- utiliser les méthodes américaines pour construire des partenariats solides entre entreprises, universités et pouvoirs publics.

Cette nouvelle politique a deux composantes principales, l'une concerne la recherche académique et l'autre, les entreprises.

Un accroissement significatif des financements publics à la R&D académique

Dans le cadre du *National Development Plan*, dont le montant total s'élève à 52 G€ sur la période 2000-2006 (parmi lesquels 6G€ de fonds européens), le Gouvernement a affecté 2,47 G€ à la recherche, au développement technologique et à l'innovation¹⁴⁸.

Pour ce qui concerne les biotechnologies et les TIC, la principale nouveauté est la création *ex nihilo* de *Science Fondation Ireland* (SFI), sur le modèle de la *National Science Fondation* (NSF) américaine. Cette agence, dirigée par un ancien responsable de la NSF, est dotée de 646 M€ pour la période 2003-2006. Elle a vocation, dans les deux champs scientifiques mentionnés précédemment, d'une part, à aider les instituts de recherche à recruter des chercheurs et, d'autre part, à financer des projets en partenariat avec l'industrie. Début 2004,

¹⁴⁶ Source : *Forfas Annual Report 2002*.

¹⁴⁷ Cf. Harris W., director general, Science Fondation Ireland, *When Knowledge Wins – Speeches toward a 21st-century Irish Research Strategy*, SFI, 2002, p. 27.

¹⁴⁸ Source : <http://www.ndp.ie/>

les financements engagés étaient à peu près également répartis entre les biotechnologies et les TIC.

Côté embauches, les fonds du SFI avaient principalement servi, début 2004, à financer la venue sur des campus irlandais de directeurs de recherche installés en Amérique du Nord et de leurs équipes, pour des durées pouvant aller jusqu'à 10 ans. C'est ainsi qu'a été annoncée, en décembre 2003, le recrutement à l'université de Cork, pour une durée de 5 ans et pour un montant total de 3,2 M€, du professeur John Atkins et de son équipe. John Atkins, professeur et chercheur à l'Université d'Utah, né et éduqué en Irlande, a travaillé avec James Watson (lauréat du prix Nobel pour sa découverte de l'ADN) et est un des grands noms mondiaux de la recherche en génétique. Il continuera à travailler à temps partiel aux États Unis.

Côté partenariats avec le privé, la SFI finance, pour une durée limitée, des projets pour lesquels la contribution de partenaire(s) industriel(s) est d'au moins 20 %, y compris en nature. Début 2004, deux décisions de financement avaient été prises dans le domaine des biotechnologies :

- 13,5 M€ pour la création d'un centre de recherche en protéomique humaine à Dublin, en partenariat avec Aventis et Servier ; ce centre est dirigé par Dolores Cahill, qui était, depuis 1996, chef de groupe au Max Planck Institut de Berlin.
- 15 M€ pour la création d'un institut de médecine régénérative à Galway.

La création d'un crédit d'impôt-recherche

Pour ce qui concerne les entreprises, la *Finance Bill 2004*, publiée en février 2004, a introduit un crédit d'impôt-recherche, reportable indéfiniment.

La déduction est égale à 20 % de **l'augmentation** des dépenses de R&D de la société effectuées dans l'Espace Économique Européen. Sont éligibles également les dépenses relatives au financement d'activités de R&D par des universités ou des instituts, dans la limite de 5 % du montant total des dépenses de R&D de l'entreprise. La base de référence pour calculer l'augmentation des dépenses de l'année N est l'année N-3 (sauf pour les années 2004, 2005 et 2006, pour lesquelles la référence est l'année 2003). Sont également déductibles 20 % des dépenses de construction ou de réhabilitation de bâtiments destinés à la R&D¹⁴⁹.

Par ailleurs, pour les entreprises spécialisées en biotechnologies, il existe des aides spécifiques (incubateurs, *seed capital*, ...). Mais ce secteur est encore à l'état embryonnaire : environ 50 entreprises existantes, début 2004.

4-3 Atouts et faiblesses de l'Irlande :

L'Irlande a fort bien réussi à attirer les investissements internationaux (américains surtout) en production dans le domaine des hautes technologies grâce à une fiscalité avantageuse sur la production et une bonne utilisation des fonds européens, et en jouant sur ses atouts culturels et historiques. Cependant, les acquis du « Tigre Celtique » sont fragiles : d'autres pays la concurrencent sur ce créneau , avec des coûts de main d'œuvre beaucoup plus bas¹⁵⁰.

¹⁴⁹ Source : *Finance Bill 2004* <http://www.finance.gov.ie/viewdoc.asp?DocID=1871>.

¹⁵⁰ Selon un industriel rencontré, les coûts de production y ont maintenant les mêmes qu'en France.

L'annonce, par Schering Plough en janvier 2004, de la suppression de 170 emplois dans son usine de Cork est, à cet égard, significative¹⁵¹.

L'économie irlandaise étant fortement dépendante des exportations (elles représentent quelques 80 % du PIB, contre 25 % en France¹⁵²), la recherche d'un « second souffle » représente un enjeu important. Le pari du Gouvernement irlandais est que, en faisant venir des chercheurs de classe mondiale et en adoptant des modes de relations public-privé à l'américaine, il se créera des *clusters* qui seront source de richesse.

Dans ce nouveau défi, les atouts de l'Irlande sont solides :

- la proximité culturelle et linguistique avec les États Unis,
- la présence d'unités de production de *big pharma*s, qui peuvent permettre une certaine cristallisation autour d'elles,
- les avantages matériels et la liberté accordée aux chercheurs venus de l'étranger,
- les incitations financières aux partenariats entre la recherche académique et le secteur privé,
- le bon niveau de l'enseignement supérieur,
- le nouveau régime de crédit d'impôt-recherche,
- le savoir-faire de l'IDA,
- la capacité du Gouvernement à mettre en place des groupes de travail État-industrie pour établir des diagnostics partagés et formuler des propositions.

Mais l'Irlande a quelques handicaps :

- l'incertitude sur ce qui se passera à la fin des contrats des chercheurs venus de l'étranger : partiront-ils avec leurs équipes ?
- le niveau, encore faible, du financement public à la R&D,
- le caractère non récurrent d'une grande partie des financements publics à la R&D,
- la faible implication du capital-risque en Irlande dans les biotechnologies,
- la qualité des infrastructures et le coût de l'immobilier.

Les premiers résultats sont encourageants. L'IRA a annoncé, fin 2003, des investissements en R&D de :

- GSK, pour un montant de 35 M€ à Cork,
- Olympus Diagnostica, dans le domaine des réactifs chimiques.

L'Irlande est partie tard dans la course aux biotechnologies. Or, on compte aujourd'hui quelques 200 zones dans le monde qui essaient, indépendamment les unes des autres, de se développer dans ce domaine¹⁵³. Combien arriveront à maturité ?

¹⁵¹ Cf. <http://www.rte.ie/news/2004/0107/jobs.html>.

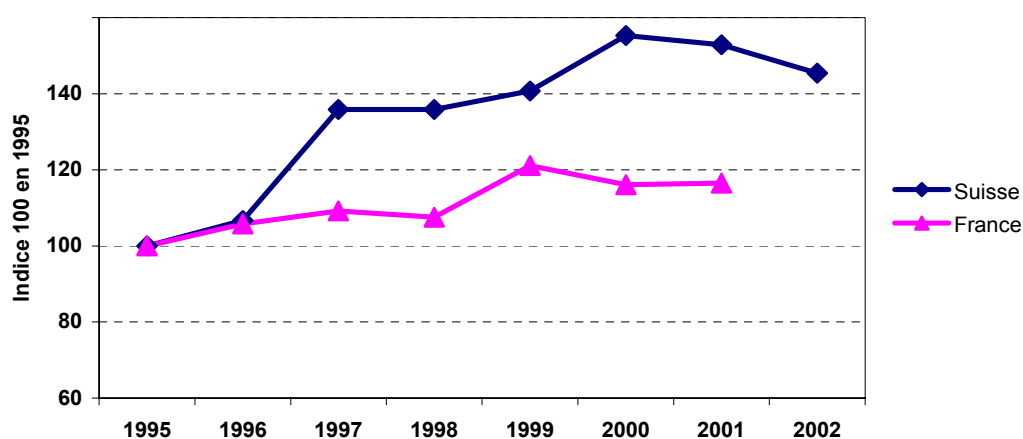
¹⁵² Chiffres 2002 - Source : *Achieve European Competitive Advantage - Guide to Tax and Financial Incentives in Ireland*, IDA, 2004 <http://www.ida.ie>

¹⁵³ Cf. Forfas, *The Supply and Demand for Skills in the Biotechnology Sector*, September 2003, p. 64.

Chapitre 5 – La Suisse : un soutien actif des cantons

Deux *big pharmas* ont leur siège en Suisse, Novartis (n°8 mondial) et Roche (n°11)¹⁵⁴. Les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques sont à un niveau moindre qu'en France (2,1 G€ en 2001, et 2,5 G€ pour la France). Après avoir fortement crû à la fin des années 1990, elles se sont stabilisées depuis l'année 2000 (cf. graphique n°4).

Graphique n°4 : Évolution des dépenses de R&D des entreprises dans le pays (Suisse et France) en monnaies nationales courantes



Source : EFPIA

Les deux principaux facteurs d'attractivité de la Suisse sont, selon divers interlocuteurs, d'une part la qualité des relations entre la recherche industrielle et la recherche académique et, d'autre part, le soutien que les cantons peuvent accorder aux implantations d'entreprises : prise en charge partielle des intérêts d'emprunts, primes à la création d'emplois, prise en charge des travaux de viabilisation, accompagnement des créations d'entreprises,...

Il faut également signaler que les jeunes entreprises peuvent bénéficier d'exonérations partielles ou totales de l'impôt fédéral sur les sociétés pour une durée pouvant aller jusqu'à 10 ans.

¹⁵⁴ Classement 2002 pour les médicaments de prescription, *Scrip Magazine*, février 2004.

Chapitre 6- Le modèle scandinave : Danemark, Finlande et Suède

Les pays du nord de l'Europe se caractérisent par une forte croissance des dépenses de R&D des entreprises de pharmacie, comme le montre le graphique n°5. La Finlande reste un acteur très modeste, mais le Danemark, et surtout la Suède (qui « pèse » la moitié de la France) ont aujourd'hui acquis une taille respectable (cf. tableau n°3).

Graphique n°5 : Évolution des dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques (Danemark, Finlande, Suède, États Unis et France) en monnaies nationales courantes

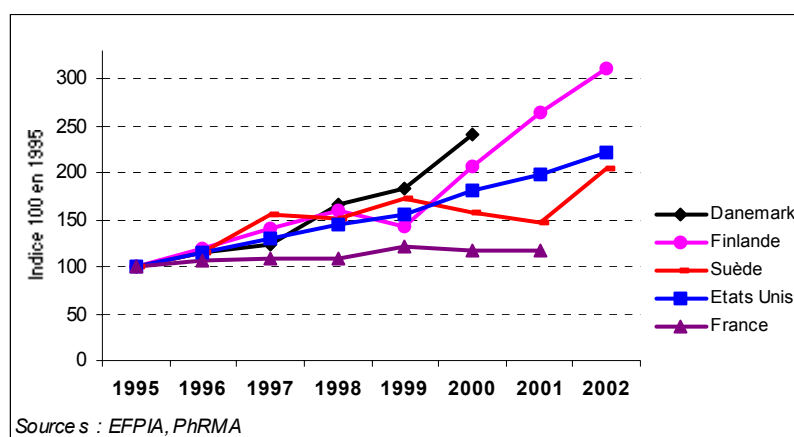


Tableau n°3 : Dépenses de R&D dans le pays des entreprises pharmaceutiques (Danemark, Finlande, Suède et France)

Millions d'euros

	Danemark (2000)	Finlande (2002)	Suède (2002)	France (2001)
Dépenses de R&D des entreprises	814	213	1 375	2 517

Source : EFPIA

Ces bonnes performances des pays d'Europe du Nord peuvent s'expliquer par trois facteurs : le développement de quelques champions nationaux, un savoir-faire reconnu pour les essais cliniques et, pour la Suède et le Danemark, un effet de *cluster* dans la *Medicon Valley*.

- *Le développement de quelques champions nationaux*

Au Danemark, il semble que la forte croissance en R&D privée est principalement le fait des deux grandes entreprises danoises Novo Nordisk et Lundbeck (respectivement 3,4 et 1,3 G€ de chiffre d'affaires en 2002).

En Suède AstraZeneca (5 000 emplois en R&D) a fortement développé ses activités de R&D ces dernières années.

En Finlande, le rachat de la société Leiras par Schering AG a, semble-t-il été suivi d'un renforcement de son pôle de R&D.

- *Un savoir-faire reconnu pour les essais cliniques*

Tous les acteurs et observateurs rencontrés l'ont indiqué : les pays d'Europe du Nord sont très compétitifs en matière d'essais cliniques¹⁵⁵. Cela tient à plusieurs facteurs :

- une organisation en réseau (qui est même transfrontalière pour la Suède et le Danemark) permettant le recrutement rapide de patients,
- une très bonne qualité des prestations.

- *La Medicon Valley*

La *Medicon Valley* désigne une zone transfrontalière comprenant la région de Copenhague au Danemark et celle de Skane au sud de la Suède.

D'après un rapport du Forfas irlandais¹⁵⁶, cette zone regroupe 60 % de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique de Scandinavie : 112 sociétés spécialisées en biotechnologies, 71 entreprises dans le domaine pharmaceutiques, 125 dans le domaine des dispositifs médicaux, 260 sociétés de service pour les industries de santé et 16 sociétés d'essais cliniques (*contracy research organisations* – CRO). Ces entreprises emploient quelques 40 000 personnes.

L'investissement étranger est important dans la zone. Biogen projette de construire une unité de production de biopharmacie.

Il semble que les *start up* de biotechnologies aient davantage été financées par les grandes entreprises danoises que par les pouvoirs publics, ces derniers ayant concentré leurs interventions sur l'amélioration de l'environnement pour les entreprises.

¹⁵⁵ Cf., en particulier, le rapport britannique *Bioscience* 2015, p. 37.

¹⁵⁶ Forfas, *The Supply and Demand for Skills in the Biotechnology Sector*, September 2003, p. 58.

Le rapport mentionne qu'un des problèmes de la *Medicon Valley* est le manque prévisible de personnel qualifié, les universités suédoises et danoises ne produisant pas suffisamment de diplômés en biologie. Un projet est en cours pour faire venir sur la zone 1000 diplômés singapouriens.

Chapitre 7 – Les pays d’Europe de l’Est : des nouveaux concurrents pour les essais cliniques

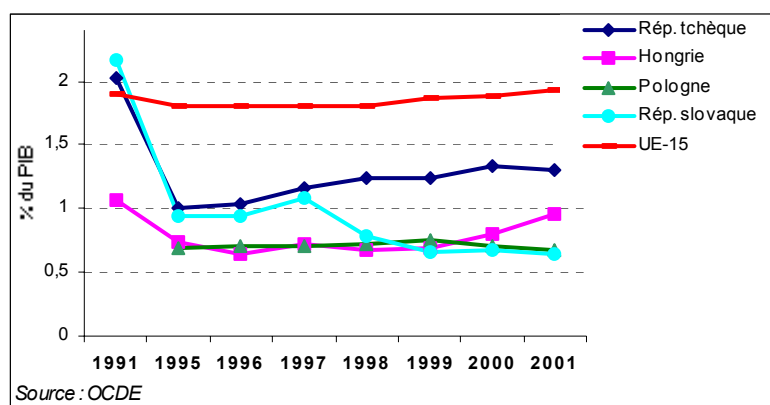
Les pays de l’ex-bloc soviétique intégrés dans l’Europe à 25 (Hongrie, Pays baltes, Pologne, République de Slovaquie, Slovénie, République de Tchéquie) suscitent des interrogations : vont-ils, du fait de leurs faibles coûts salariaux et du bon niveau de leurs scientifiques, devenir les terres d’accueil privilégiées pour les activités de production et de R&D en Europe des entreprises pharmaceutiques internationales ?

Les éléments recueillis permettent de constater qu’il n’y a pas eu, à ce jour, de décision majeure d’investissement *ex nihilo* (« *greenfield* ») de la part d’entreprises multinationales. Ils permettent cependant se souligner quelques points :

- *R&D : une situation générale peu favorable*

Dans les pays pour lesquels des statistiques de l’OCDE sont disponibles, les dépenses de R&D totales (publiques et privées, et toutes disciplines confondues), rapportées au PIB, ont fortement baissé au début des années 90, après le changement de régime (cf. graphique n°6). Même si la tendance est plutôt au redressement, cette situation générale est un point de faiblesse pour ces pays.

Graphique n°6 : Évolution des dépenses intérieures brutes¹⁵⁷ de R&D (Hongrie, Pologne, Rép. Slovaque, Rép. tchèque, UE-15) en % du PIB



¹⁵⁷ La dépense intérieure brute de R&D comprend toutes les dépenses afférentes aux travaux de R&D exécutés sur le territoire national au cours d’une année donnée. Cf. OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l’OCDE*, 2003, p. 20.

• *La Hongrie : une tradition pharmaceutique ancienne*

Parmi tous ces pays, la Hongrie paraît avoir le plus d'atouts. C'est en effet un pays qui dispose d'une base industrielle ancienne et d'un potentiel humain de haut niveau et de faible coût¹⁵⁸ en production et en R&D pharmaceutique. C'est ce potentiel humain qui, aux yeux d'un industriel consulté, constituerait son principal facteur d'attractivité.

Un autre facteur d'attractivité de la Hongrie, est sa fiscalité favorable pour la production et, dans une moindre mesure, pour la R&D :

- taux d'impôt sur les sociétés abaissé en 2003 de 18 % à 16 %,
- déduction du résultat avant impôt des réserves constituées à des fins de R&D, sous réserve d'utilisation dans un délai de 4 ans (maximum de la réserve : 1,9 M€),
- régime de double déduction des dépenses directes de R&D : déduction de ces dépenses de l'assiette de l'impôt sur les sociétés et du résultat avant impôt ; la déduction peut être triple si le centre de R&D est situé au sein d'une université ou d'un institut de recherche de l'Académie des Sciences (déduction maximum de 192 000 € pour ce dernier avantage).

Le régime de la double déduction ne paraît pas spécialement attractif. En effet, en reprenant l'exemple théorique pris dans le cas espagnol au § 2-5 (comparaison, pour une entreprise ayant un résultat avant impôt de 13 M€ et n'effectuant pas de R&D, avec un scénario où elle aurait effectué une dépense de R&D de 3 M€), on voit que le taux de subvention de la R&D est de 32 %, alors qu'il est de 66 % en Espagne (cf. tableau n°4).

Tableau n°4 : Calcul, sur un cas théorique, du taux de subvention de l'activité de R&D par les mesures fiscales en Hongrie

	Sans dépenses de R&D (en M€)	Avec dépenses de R&D de 3 M€ (en M€)
Résultat avant impôt	13	10
Résultat après déduction des dépenses de R&D		7
Impôt sur les sociétés (taux de 16 %)	2,08	1,12
Economie d'impôt		0,96
Taux de subvention de la R&D		32 %

¹⁵⁸ Selon un responsable de l'administration hongroise, le salaire d'un chercheur en Suisse équivaldrait au salaire de 7 chercheurs en Hongrie. Source : Mission économique de l'Ambassade de France en Hongrie.

Aujourd'hui, les six premières sociétés pharmaceutiques hongroises sont contrôlées par des entreprises ou investisseurs étrangers. En particulier, Sanofi-Synthélabo a pris le contrôle de Chinoin (235 M€ de chiffre d'affaires en 2002) et Servier celui de Egis (213 M€, en 2002 également).

Les résultats de la politique d'attractivité du Gouvernement sont, à ce jour, limités mais encourageants, pour ce qui concerne l'industrie pharmaceutique :

- les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques ont, certes, fortement augmenté entre 1995 et 2002 (multipliées par 4 selon la profession, par 2,3 selon l'administration), mais le niveau de départ est très bas (environ 25 M€ en 1995) ;
- GSK a annoncé, en 2003, un investissement de 60 M€ dans une unité de production de vaccins à Gödöllő (100 créations d'emplois)¹⁵⁹ ;
- Eli Lilly a annoncé, en mars 2004, qu'il examinait la possibilité d'implanter une base de R&D en Hongrie¹⁶⁰.

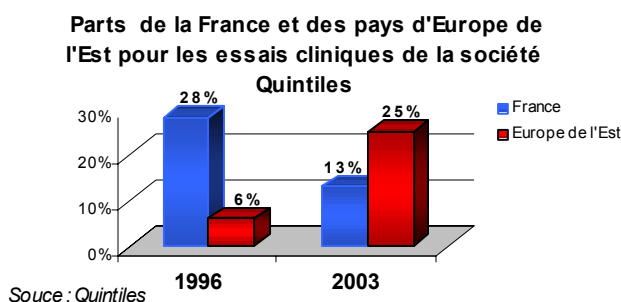
• *Essais cliniques : la montée en puissance*

Selon de nombreux acteurs rencontrés, les pays d'Europe de l'Est sont en train de monter en puissance pour les essais cliniques, en raison de la faiblesse des coûts et de la bonne disponibilité des patients et des investigateurs. Ainsi, le rapport britannique *Bioscience 2015* souligne-t-il :

« *There is an intensifying competition from Eastern Europe (in particular Hungary, Poland and parts of Russia)* »¹⁶¹.

Les données quantitatives, dans ce domaine sont rares. Celles fournies par la société américaine Quintiles concernant ses propres activités en sont d'autant plus précieuses. Quintiles est une CRO (*contract research organisation*), n°1 dans ce métier en Europe. Quintiles gère, selon ses propres estimations, environ 10 % de tous les essais cliniques (y compris donc les essais des *big pharma*) effectués dans l'Europe au sens large¹⁶².

Les données de Quintiles montrent que la part des pays d'Europe de l'Est¹⁶³ dans ses activités a très fortement augmenté entre 1996 et 2003, de 6% à 25 %.



¹⁵⁹ Cf. <http://www.gsk-bio.com/webapp/PressCorner/PressDetail.jsp?PressId=10369>.

¹⁶⁰ Cf. <http://www.forbes.com/reuters/newswire/2004/03/10/rtr1293529.html>.

¹⁶¹ *Bioscience 2015*, p. 37.

¹⁶² C'est à dire l'Europe à 25, la Bulgarie et la Roumanie et la Russie.

¹⁶³ Il s'agit ici de la Hongrie, la Pologne, la République de Slovaquie, la République de Tchéquie, la Bulgarie, la Roumanie et la Russie.

Chapitre 8 – Les États Unis : des financements publics massifs à la R&D

Les facteurs d'attractivité et de compétitivité des États Unis dans le domaine pharmaceutique ont déjà été analysés¹⁶⁴ :

- un marché exceptionnel par sa taille, sa profitabilité et sa croissance (sur la période 1991-2001, le différentiel annuel moyen de croissance, entre les États Unis et l'Europe, pour les ventes de médicaments, est de 4,3 %, en monnaies courantes¹⁶⁵), dans lequel la publicité télévisée pour les médicaments est autorisée ;
- une dynamique de l'innovation reposant sur de fortes synergies entre acteurs publics et acteurs privés ;
- des financements publics massifs à la R&D ;
- une interaction forte entre pouvoirs publics et *big pharma* : 675 lobbyistes à Washington,¹⁶⁶ 30 à 80 M\$ dépensés en lobbying en 2001¹⁶⁷.

Quelques informations complémentaires paraissent devoir être données, qui confirment cette analyse, d'une part au sujet des aides et financements publics et, d'autre part, au sujet des soutiens à l'innovation donnés par les autorités réglementaires.

8-1 La croissance soutenue des financements fédéraux à la R&D :

Aux États Unis, 84 % des financements fédéraux à la R&D dans le domaine des sciences de la vie proviennent du budget *Department of Health and Human Services* (HHS – Données 2003 - Cf. tableau n°5). Et, si l'on se limite au domaine de la santé, ce taux dépasse probablement 90 %¹⁶⁸.

Le budget de R&D du HHS sert principalement à financer les *National Institutes of Health* (NIH) : en 2002, ils ont représenté 95 % des engagements budgétaires totaux du HHS pour la R&D¹⁶⁹. Le graphique n°7 montre que les engagements budgétaires du HHS dans le domaine de la R&D, qui constituent l'essentiel des financements fédéraux à la R&D dans le domaine de la santé, ont doublé entre 1998 et 2004. Il convient de noter que près de 60 % de ces financements sont attribués à la recherche académique (cf. tableau n°6).

¹⁶⁴ Cf. Masson A., *Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante*, Conseil Général des Mines, MINEFI, novembre 2002, p. 11-13, 22-24.

¹⁶⁵ Source : EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in Figures - Key Data – 2003 Update*.

¹⁶⁶ Source : Washington Post.

¹⁶⁷ Données officielles : 30 M\$ <http://www.opensecrets.org/industries/indus.asp?Ind=H04>

Données officieuses : 80 M\$ (Public Citizen) http://www.citizen.org/documents/Drug_War_II.pdf

¹⁶⁸ Estimation faite en retirant du total pour les sciences de la vie les engagements budgétaires du Department of Agriculture.

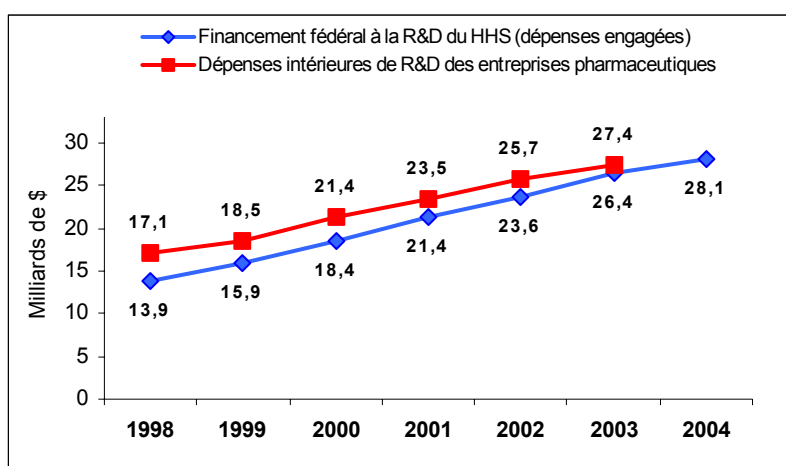
¹⁶⁹ Source : NSF <http://www.nsf.gov/sbe/srs/nsf02321/sectc.htm#total>

Tableau n°5 : États Unis - Engagements du budget fédéral pour l'année fiscale 2003 pour la R&D en sciences de la vie

Agence fédérale	Engagements budgétaires (G\$ courants)
Department of Health and Human Services	¹⁷⁰ 24,04
Department of Defense	0,86
NASA	0,38
Department of Energy	0,35
National Science Foundation	0,51
Department of Agriculture	1,47
Autres	1,1
Total	28,67

Source : National Science Foundation (NSF) <http://www.nsf.gov/sbe/srs/infbrief/nsf03321/start.htm>

Graphique n°7 : Etats Unis – Évolution des financements à la R&D du HHS et des dépenses de R&D dans le pays des entreprises pharmaceutiques



Année 2003 : donnée provisoire (HHS) – Année 2004 : estimation.

Sources : PhRMA Pharmaceutical Industry Profile 2004, NSF pour 1997 -2001

<http://www.nsf.gov/sbe/srs/nsf03325/start.htm#rdap> (table 7),

NSF pour 2002-2004 Info NSF 04-300, October 2003 <http://www.nsf.gov/sbe/srs/infbrief/nsf04300/start.htm>.

¹⁷⁰ Les financements du HHS en matière de R&D couvrent d'autres disciplines que les sciences de la vie (en particulier la psychologie, qui a fait l'objet de 1,9 G€ d'engagements budgétaires par les NIH en 2002). C'est pourquoi le montant figurant dans le tableau n° (24,04 G\$), relatif aux seules sciences de la vie, est inférieur au montant figurant sur le graphique n° (26,4 G€), correspondant à toutes les disciplines.

**Tableau n°6 : États Unis - Affectation des engagements budgétaires
pour les financements à la R&D du HHS (année fiscale 2002)**

Millions de \$

	National Institutes of Health	Autres	Department of Health and Human Services, total
R&D interne et frais de gestion	3 590	525	4 115
Sociétés industrielles	1 045	178	1 223
Universités et collèges	13 203	270	13 473
États fédérés et autorités locales	109	18	127
Étranger	89	0	89
Autres (institutions sans but lucratif,...)	3 946	162	4 108
Total	21 982	1 153	¹⁷¹ 23 135

Source : NSF <http://www.nsf.gov/sbe/srs/nsf02321/sectc.htm> (Table C-18)

Le graphique n°7 montre également que la tendance est la même pour les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques. En l'absence de séries statistiques de la NSF, ce sont les données de PhRMA, l'organisation professionnelle américaine de la pharmacie, qui sont présentées. Peu de statistiques gouvernementales sont disponibles¹⁷². On peut cependant penser que les financements des entreprises à la R&D dans le pays sont inférieurs aux chiffres donnés par PhRMA pour les raisons suivantes :

- les données de PhRMA prennent probablement en compte les financements publics reçus par les entreprises, financements qui ne sont pas négligeables : 1,2 G€ en provenance du HHS en 2001¹⁷³ ;
- les données de PhRMA, intègrent probablement des doubles comptes¹⁷⁴ ; en effet, il est sans doute difficile de les éviter dans le cadre d'un traitement statistique par un organisme professionnel ;
- les données de PhRMA prennent peut-être en compte des dépenses qui ne seraient pas comptabilisées comme dépenses de R&D par un organisme statistique gouvernemental (essais cliniques à vocation « marketing », financement de la FDA– Cf. § 8-2).

¹⁷¹ La valeur donnée, dans le tableau n°6, pour le total des engagements budgétaires en R&D du HHS (23,1 G€) est légèrement inférieure à celle donnée dans le graphique n° (23,6 G€). Cela tient au fait que ces données proviennent de documents publiés à des dates différentes. La première donnée est estimative, la seconde est définitive.

¹⁷² La seule donnée significative disponible est le montant des financements affectés à la R&D dans les entreprises pharmaceutiques de plus de 100 M\$ de chiffre d'affaires en 2000, toutes sources de financement (y compris fédérales) confondues : 11,8 G\$. <http://www.nsf.gov/sbe/srs/nsf03318/secta.htm#industry> (Table A-5).

¹⁷³ Source : NSF *Data Brief 01-319*, February 26, 2001.
<http://www.nsf.gov/sbe/srs/databrf/nsf01319/sdb01319.htm>.

¹⁷⁴ Il y a double compte lorsque les dépenses de R&D sous-traitées par une entreprise à une autre sont comptées à la fois pour cette entreprise et pour l'entreprise sous-traitante.

Le tableau n°7 permet de comparer les données de PhRMA et celles de l'OCDE, qui ne recouvrent pas tout-à-fait le même champ (voir Annexe 1 pour les définitions).

**Tableau n°7 : États Unis – Dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques
Données de l'OCDE et données de PhRMA**

Milliards de \$ courants

	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Données de l'OCDE (dépenses intérieures)	10,2	9,8	11,9	12,7	12,3	12,9
Données de PhRMA (dépenses « dans le pays »)	11,9	13,6	15,5	17,1	18,5	21,4

Source : OCDE, PhRMA

Mais le soutien fédéral se situe également au niveau de la régulation.

8-2 La FDA : un acteur méconnu de la politique d'innovation

Le rôle de la Food & Drug Administration (FDA) en matière de sécurité et de protection de la santé est bien connu. En revanche, on sait moins qu'elle a aussi pour mission d'aider à accélérer les processus d'innovation pour les médicaments, les produits issus des biotechnologies et les dispositifs médicaux¹⁷⁵.

Ce rôle en matière d'innovation se manifeste de diverses manières :

- *Gestion d'un cadre réglementaire favorable pour les médicaments orphelins :*

L'*Orphan Drug Act* de 1983 accorde des incitations fiscales et surtout une exclusivité commerciale de 7 ans pour les médicaments orphelins. La FDA gère les principales dispositions de l'*Orphan Drug Act* et octroie des subventions pour les essais cliniques de produits susceptibles d'avoir des applications pour les maladies rares.

¹⁷⁵ Cf. <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/mission.html>

« The FDA is responsible for protecting the public health by assuring the safety, efficacy, and security of human and veterinary drugs, biological products, medical devices, our nation's food supply, cosmetics, and products that emit radiation. The FDA is also responsible for advancing the public health by helping to speed innovations that make medicines and foods more effective, safer, and more affordable; and helping the public get the accurate, science-based information they need to use medicines and foods to improve their health ».

C'est grâce à cela que des entreprises comme Genentech, Amgen et Biogen ont pu se développer avec le succès que l'on sait.

- *Procédures accélérées pour les innovations :*

La procédure de *fast track* permet, pour les substances innovantes, de bénéficier de procédures simplifiées, tant pour les autorisations d'essais cliniques que pour les autorisations de mise sur le marché.

Plus généralement, l'efficacité de la FDA est considérée par les analystes comme un facteur déterminant de la compétitivité américaine. Le manque de *leadership* au sein de la FDA après l'élection de George Bush et jusqu'à la nomination du Commissaire Mc Clellan aurait, à cet égard, constitué un handicap pour l'industrie américaine.

- *Amélioration de l'efficacité de la FDA :*

Le *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA), dont la première version a été adoptée en 1992, instaure un système de droits à payer par les entreprises pour certaines demandes d'autorisation et sur les établissements. Ces fonds sont utilisés dans le cadre de programmes visant à améliorer l'efficacité de la FDA. Le PDUFA III, en vigueur depuis 2003, a notablement augmenté le montant des sommes perçues par la FDA, qui passeront, en valeur moyenne annuelle, de 162 M\$ (période 1997-2002) à 250 M\$ (période 2003-2007). Ceci permettra, à fin 2007, de porter à 1384 le nombre d'emplois supplémentaires à la FDA financés par ce programme¹⁷⁶. Par rapport à 1992, les effectifs de la FDA affectés aux procédures d'autorisation et de renouvellement ainsi qu'au suivi post-AMM auront plus que doublé.

L'efficacité du PDUFA fait l'objet, chaque année, d'un rapport au Congrès. L'industrie a noté avec satisfaction que, grâce au PDUFA, la durée moyenne des procédures d'autorisation est passée de 30 à 18 mois¹⁷⁷.

En 2002, l'équivalent du PDUFA a été adopté pour les dispositifs médicaux : le *Medical Device User Fee and Modernisation Act* (MDUFMA).

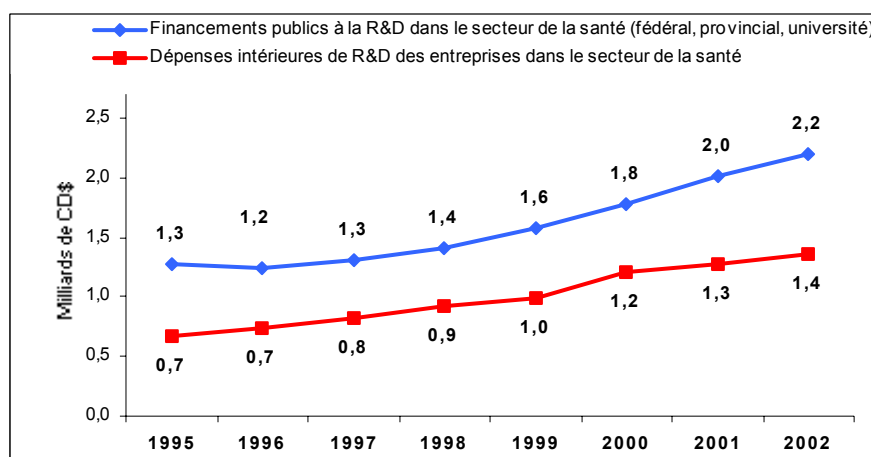
¹⁷⁶ Cf. <http://www.fda.gov/oc/pdufa3/2003plan/default.htm#pdufa2>.

¹⁷⁷ Cf. <http://www.phrma.org/publications/quickfacts/01.04.2002.409.cfm>.

Chapitre 9 – Le Canada : l'adoption du modèle des États Unis ?

Le Canada n'est pas un grand marché pharmaceutique (environ 2 % du marché mondial, comme le marché espagnol) et ne possède pas de champion national en pharmacie. Pourtant, on y trouve des centres de recherche de six *big pharma* (AstraZeneca, MSD, BMS, Aventis, Wyeth et Boehringer Ingelheim) et les dépenses intérieures de R&D des entreprises sont en forte croissance (environ 11 % par an en moyenne depuis 1997 – Cf. graphique n°8).

Graphique n°8 : Canada – Évolution de la dépense intérieure en R&D dans le secteur de la santé (financements publics et des entreprises)¹⁷⁸



Les principaux facteurs d'attractivité du Canada semblent être les suivants : une fiscalité avantageuse pour la R&D et des financements publics à la R&D en croissance soutenue. On peut aussi signaler des aides aux PME et des incitations aux partenariats public-privé.

9-1 Une fiscalité avantageuse pour la R&D :

La fiscalité pour la R&D est intéressante, en particulier au Québec¹⁷⁹ :

- crédit d'impôt fédéral, sans limitation de montant, de 20 à 40 % des salaires versés, suivant la taille de l'entreprise et le montant des salaires admissibles (au delà de 2 M CD\$¹⁸⁰, le taux est de 20 % quelle que soit la taille de l'entreprise) ;
- crédit d'impôt additionnel de 15 % de l'accroissement des salaires admissibles, pour les PME ;

¹⁷⁸ Source : Statistique Canada, *Estimation des dépenses totales au titre de la recherche et développement dans le secteur de la santé au Canada, 1988 à 2002*, octobre 2003.

¹⁷⁹ Source : Ministère du Revenu du Québec, *L'aide fiscale pour la recherche scientifique et le développement expérimental*, 2002 <http://www.revenu.gouv.qc.ca/fr/publications/in/in-109.asp>

¹⁸⁰ 1 CD\$ = 0,615 €

- crédit d'impôt supplémentaire, pour le Québec, de 40 % pour les activités de recherche sous-traitées à des organismes publics ou académiques, ou pour les projets partenariaux pré-compétitifs entre entreprises ;
- congé fiscal de 5 ans, au Québec, pour les étrangers chercheurs, professeurs, experts et stagiaires post-doctoraux : le salaire reçu est déductible du revenu imposable.

9-2 Des financements publics à la R&D en croissance soutenue :

Le graphique n°8 , établi à partir des statistiques gouvernementales, montre que, pour la période 1998-2002, le taux de croissance des financements publics à la R&D dans le secteur de la santé (58 %) est proche de celui des États Unis (69% pour les dépenses de R&D du HHS - cf. § 8-2).

Ce dynamisme est encore plus important quand on regarde les seuls financements à la R&D dans le secteur de la santé de l'administration fédérale canadienne, qui, sur cette même période, sont passés de 379 M CD\$ à 692 M CD\$, soit une augmentation de 83 %.

9-3 Des incitations aux partenariats et au développement des PME :

Parmi les principaux programmes et mesures visant à développer la recherche privée, on peut citer :

- le **Partenariat Technologique Canada** (PTC), qui octroie des avances remboursables aux entreprises réalisant de la R&D dans les biotechnologies et les TIC (162 M CD\$ attribués à 18 projets entre 1997 et 2002) ;
- le **Programme d'Aide à la Recherche Industrielle** (PARI), similaire au PTC, mais centré sur les PME ;
- le financement des **Réseaux de centres d'excellence** entre industries, université et organismes publics (47 M€ pour 2002-2003) ;
- des aides pour les *start ups* (incubateurs, *seed capital*,...).

Une initiative intéressante mérite d'être signalée à Montréal¹⁸¹ : sur la suggestion d'un comité de coordination regroupant entreprises, pouvoirs publics et universités, chaque *big pharma* présente au Québec a désigné en son sein un correspondant chargé de faire la promotion des « biotechs » québécoises auprès de sa direction de la R&D.

L'impression générale de divers observateurs est que la Canada est en avance, par rapport à la France, dans la mise en place de partenariats public-privé. Ceci est, en particulier, signalé pour les essais cliniques, où le Canada joue la carte de la compétitivité vis-à-vis des États Unis. Le secteur des dispositifs médicaux semble, également, particulièrement dynamique et innovant.

¹⁸¹ Source : Mission économique de l'ambassade de France au Canada.

Chapitre 10 – Pays asiatiques : l’attractivité de Singapour

Les éléments très partiels recueillis sur la Chine, le Japon et Singapour permettent de donner une caractérisation rapide des facteurs d’attractivité de ces pays pour l’industrie pharmaceutique innovante.

- *Singapour : une fiscalité attractive pour la production*

Le principal attrait de Singapour, pour l’industrie pharmaceutique, semble provenir de son régime d’impôt sur les sociétés. Le taux d’impôt sur les bénéfices est de 22 % et devrait être réduit à 20 % en 2005¹⁸². Mais surtout, il existe un régime spécial pour les nouvelles implantations (*pioneer status*) qui permet, sur agrément, une exonération d’impôt sur les bénéfices pendant 5 à 10 ans, avec prolongement possible avec un taux réduit (moins de 10 %) pendant une période pouvant durer jusqu’à 10 ans¹⁸³.

C’est probablement ce qui explique pourquoi de nombreuses *big pharma* (Aventis, Eli Lilly, GSK, Novartis, Schering Plough, MSD, Pfizer, Wyeth) ont installé des unités de production à Singapour.

Pour ce qui concerne la R&D des entreprises, diverses mesures incitatives sont à signaler : crédit d’impôt jusqu’à 50 % de l’accroissement des dépenses de R&D (*Research Incentive Scheme*), aides à l’innovation (*Innovation Development Scheme*), investissement public dans les *start ups* (*StartUp Enterprise Development Scheme*),...

- *Japon : reprise récente de la croissance des dépenses de R&D des entreprises*

Le Japon a mis en place, ces dernières années, plusieurs mesures visant à augmenter les dépenses de R&D des entreprises (nouvelles incitations fiscales, soutien aux PME, renforcement des liens universités-entreprises,...). Parallèlement, les financements publics à la R&D dans le domaine des sciences de la vie ont augmenté de manière conséquente.

Depuis 1997, les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques, qui étaient stables depuis 1992, ont recommencé à croître (cf. graphique n°9). Le niveau atteint en 2001 est de 811 milliards de yens, soit environ 7,5 G€.

- *Chine : la possibilité d’accéder à un nouveau marché*

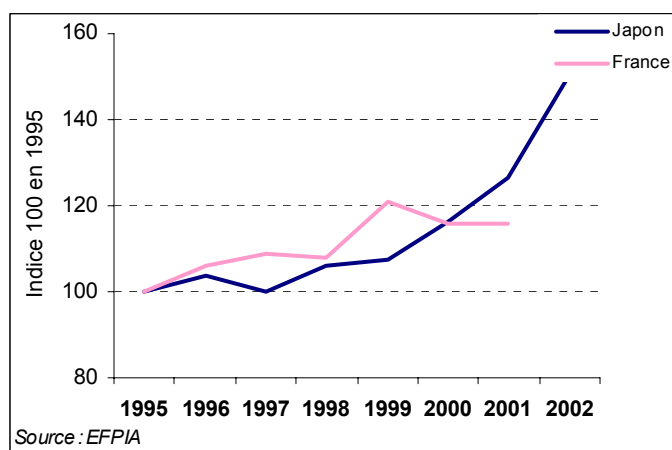
La Chine est encore faiblement pénétrée par les médicaments d’origine étrangère : 35 % des ventes de médicaments proviennent de l’importation ou de co-entreprises (partenariats entre une sociétés chinoises et étrangères). Mais le marché s’ouvre rapidement : environ 50 millions de personnes supplémentaires auraient, chaque année, accès aux médicaments conçus à l’étranger.

¹⁸² Source <http://www.dree.org/singapour/>

¹⁸³ Source Ernst & Young, *Worldwide Corporate Tax Guide*, 2002

C'est la possibilité d'accéder à ce nouveau marché qui est le principal facteur d'attractivité pour les entreprises pharmaceutiques. Il semble que, souvent, les autorités chinoises conditionnent l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament conçu à l'étranger à des contreparties en matière de R&D ou d'implantation d'unité de production.

Graphique n°9 : Japon et France - Évolution des dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques dans le pays (monnaies nationales courantes)



RÉFÉRENCES

- Bioscience 2015 – *Improving National Health, Increasing National Wealth – A report to Government by the Bioscience Innovation and Growth Team*, UK, November 2003
<http://www.bioindustry.org/bigtreport/>
- Boston Consulting Group, *Wettbewerbsfähigkeit Deutschland als Standort für Arzneimittelforschung und-entwicklung*, November 2001
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (Allemagne), *Faktenbericht Forschung 2002*
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (Allemagne), *Förderung der Life-Science-Industrie durch das Ministerium für Bildung und Forschung in den Jahren 1996-2001*, April 2002.
- Center for Medicare & Medicaid Services, *The US Health Care System : Two Decades of Change, 1980-2000*, <http://www.cms.hhs.gov/charts/healthcaresystem/chapter3.asp>.
- Department of Health (UK), *Pharmaceutical Price Regulation Scheme – Seventh Report to Parliament*, December 2003
- Department of Health (UK), *PPRS : The Study into the Extent of Competition in the Supply of Branded Medicines to the NHS – December 2002*
<http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/>
- Department of Trade and Industry (UK), *R&D Scoreboard*
http://www.innovation.gov.uk/projects/rd_scoreboard/introfr.html.
- EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in Figures - Key Data – 2003 Update*.
- Farmaindustria (Espagne), *Annual Report 2002*.
- Forfas (Irlande), *Annual Report 2002*.
- Forfas (Irlande), *The Supply and Demand for Skills in the Biotechnology Sector*, September 2003.
- Harding R., *Dynamic Germany – The role of Policy in Enabling Markets*, Internationale Politik und Gesellschaft – Online – International Politics and Society – 2/2002.

- Harris W., director general, Science Fondation Ireland, *When Knowledge Wins – Speeches toward a 21st-century Irish Research Strategy*, SFI, 2002.
- House of Commons, Trade and Industry Committee, *UK Biotechnology Industry*, July 2003.
- Irish Development Agency, *Achieve European Competitive Advantage - Guide to Tax and Financial Incentives in Ireland*, 2004 <http://www.ida.ie>.
- Irish Development Agency, *IDA Annual Report 2002*.
- Kopp P., *Le secteur français des biotechnologies*, Décembre 2003.
- *Lambert Review of Business-University Collaboration*, UK, December 2003
http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations_and_legislation/lambert/consult_lambert_index.cfm.
- Lane C., Probert J., *Globalisation and its Impact on Competitiveness : the case of the British and German Pharmaceutical Industry*, ESRC, University of Cambridge, June 2003.
- Masson A., *Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique innovante*, MINEFI – Conseil Général des Mines – Novembre 2002,
<http://www.cgm.org/rapports/publi.html#2003>.
- Ministère du Revenu du Québec, *L'aide fiscale pour la recherche scientifique et le développement expérimental*, 2002 <http://www.revenu.gouv.qc.ca/fr/publications/in/in-109.asp>.
- Ministerio de Ciencia y Tecnologia (Espagne), *Profarma II : Promocion de la I+D+i en la Industria Farmaceutica y Veterinaria – Convocatoria 2002 – Informe General*,
<http://www6.mcyt.es/idlap/>
- OCDE, *Measuring Expenditure on Health-related R&D*, 2001.
- OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l'OCDE*, 2003.
- Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force (UK), *Final Report*, March 2001.
- Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force (UK), *Clinical Research Report*, March 2002.
- PhRMA, *Industry Profile 2003*.
- PhRMA, *Industry Profile 2004*.
- Science Fondation Ireland, *The Scientists and Engineers of Science Fondation Ireland*.
- World Health Organisation, *Technological Appraisal Programme of the National Institute for Clinical Excellence – A review by WHO*, June-July 2003.

ANNEXES

ANNEXE 1

NOTE SUR LES SÉRIES STATISTIQUES

- 1- En matière de statistiques de dépenses de R&D en santé des entreprises, les comparaisons internationales en niveau sont délicates, car les champs d'activité couverts et les modes de collectes varient suivant les pays. C'est pourquoi, plutôt que des comparaison en niveau, il est préférable de comparer les taux d'évolution de séries homogènes par pays. On dispose de deux bases de données internationales.

La base de données de l'OCDE vise à donner les **dépenses intérieures** de R&D (DIRD) des entreprises du secteur pharmaceutique, qui correspondent aux travaux effectués par les entreprises de ce secteur effectuées sur le territoire national quelle que soit l'origine des fonds. Elles comprennent les dépenses courantes et les dépenses en capital. Elles ne comprennent pas de double comptes et n'incluent ni les travaux sous-traités à des entreprises ou organismes extérieurs au secteur, ni ceux effectués à l'étranger. Il s'agit en général, d'un minortant des dépenses de R&D pharmaceutique effectuées par les entreprises sur le territoire national. Les données proviennent, en général, des organismes statistiques nationaux.

La base de l'EFPIA vise à donner les **dépenses dans le pays** de R&D des entreprises nationales et étrangères du secteur pharmaceutique, qui correspondent à la DIRD, à laquelle sont ajoutées les dépenses sous-traitées à l'extérieur du secteur sur le territoire national (aux CRO, par exemple). Les données proviennent, pour certains pays (Allemagne, Royaume Uni, États Unis), d'une collecte directe des organisations professionnelles auprès de leurs adhérents et, pour d'autres, d'organismes statistiques nationaux (c'est le cas de la France).. C'est cette base qui est le plus souvent utilisée dans cette étude, car elle donne une meilleure appréciation de l'activité de R&D pharmaceutique financée par les entreprises dans le pays.

Il existe un autre agrégat statistique, les **dépenses extérieures** de R&D (DERD), qui correspondent aux travaux financés par les entreprises et effectués hors d'elles. Elles incluent en particulier les sous-traitances à d'autres entreprises ou à des organismes de recherche ainsi que les dépenses à l'extérieur du territoire national. Au plan national, elles peuvent donc comprendre des doubles comptes. L'ensemble DIRD+DERD constitue le **budget total** de R&D. C'est, en général, un majorant des financements apportés par les entreprises à la R&D effectuée dans le pays.

- 2- En **France**, le seul organisme producteur de statistiques en la matière est le ministère de la Jeunesse, de l'Éducation et de la Recherche (MJER). Il publie, pour chaque branche de recherche et notamment pour le secteur pharmaceutique, la DIRD, la DERD et le budget total.

Le MJER effectue également un travail particulier sur les dépenses sous-traitées en France dehors du secteur pharmaceutique. Ces **dépenses extérieures en France hors du secteur pharmaceutique** permettent, additionnées à la DIRD, permettent d'avoir les **dépenses dans le pays** sans doubles comptes. Ces données sont disponibles, mais ne sont pas publiées systématiquement.

L'EFPIA reprend, dans sa base de données, le **budget total**. En toute rigueur, il n'y a pas une totale cohérence avec les autres pays. Cependant, en taux d'évolution, il n'y a pas une grande différence entre la série des dépenses « dans le pays » et celle des budgets totaux. C'est pourquoi, pour les analyses en taux d'évolution, on a conservé, par souci de simplicité, les données de la base EFPIA.

En valeur absolue, il n'y a pas un grand écart entre la dépense « dans le pays » et la DIRD (117 M€ en 2001). C'est pourquoi, par souci de faire référence à des données publiées, on a pris, dans cette étude, le chiffre de la DIRD (2,5 G€ en 2001) chaque fois qu'on a cité un chiffre pour les dépenses de R&D des entreprises en France.

Dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques en France (M€)

	1 995	1 996	1 997	1 998	1 999	2 000	2 001
Dépenses intérieures (DIRD)	1 996	2 100	2 179	2 250	2 457	2 401	2 517
Dépenses extérieures (DERD)	865	944	925	814	1 023	948	843
Dépenses extérieures en France hors du secteur pharmaceutique, sans double compte (DEHS)	186	183	187	155	214	112	117
Dépenses "dans le pays" (DIRD + DEHS)	2 182	2 283	2 366	2 405	2 671	2 513	2 634
Dépenses extérieures vers l'étranger	168	195	207	250	330	390	408
Budget total (DIRD + DERD)	2 861	3 044	3 104	3 064	3 480	3 349	3 360

Source : MJER

- 3- Pour l'**Allemagne** l'écart entre la DIRD donnée par l'OCDE (2 460 M€ en 2001) à partir des statistiques gouvernementales et la dépense dans le pays donnée par la profession (3 381 M€) est très important. En l'absence d'explication de cette différence, on a préféré éviter les comparaisons en niveau avec l'Allemagne.

ANNEXE 2

**Dépenses de R&D en santé réalisées en France
(hors financements d'organismes internationaux)**

Millions d'euros

FINANCEMENTS PUBLICS	3 093
Etat : Budget civil de R&D (2002) (1)	1 994
Etat et assurance maladie : Universités, CHU, CLCC (2000) (2)	1 053
Assurance maladie : Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) (2000) (3)	17
Autres ressources publiques de l'INSERM (assurance maladie, Etat, collectivités locales) (2002) (4)	29
FINANCEMENTS PRIVES	2 753
Industrie pharmaceutique (2001) (5)	2 634
Secteur associatif (2000) (6)	119
TOTAL	5 846

Sources :

(1) MJER.

(2) et (3) MJER, *Recherche & Développement en France, Résultats 2000, estimations 2001, Objectifs économiques du BCRD 2002*, n°144, juin 2003, p. 70 et 73.(4) INSERM, *Rapport d'activité 2002*[http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/\(Web+Startup+Page\)?ReadForm&institut](http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/(Web+Startup+Page)?ReadForm&institut).

(5) Annexe 1 de la présente étude.

(6) DREES, *Comptes de la santé 2002*, Annexe 4.Note :

Le présent tableau a été composé avec les dernières données disponibles dans chacune des rubriques. Il vise à donner une estimation des financements totaux de la R&D publique et privée « dans le pays » (cf. Annexe 1). Pour avoir une image plus précise, il faudrait ajouter les financements en provenance d'organismes internationaux, et en particulier de l'Union Européenne. Pour l'INSERM, au budget 2002, les financements européens figurent pour 28 Meuros et les autres financements internationaux pour 8 Meuros (Source (4)).

Budget civil de R&D 2002 : santé et sciences de la vie

Millions d'euros

	Objectif santé principal	Objectif sciences de la vie principal	Total
Ministère en charge de la recherche	39	309	348
Autres ministères	33	30	63
Instituts Pasteur	62	5	67
Institut Curie	1	4	5
CEA	75		75
INSERM & ANRS	469		469
IRD	26	26	51
CNRS & Instituts	83	573	656
INRA	51	142	193
Autres organismes (ANVAR, ...)	60	8	67
Total	898	1 096	1 994

Source : MJER