



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

<b>PROPOSITIONS</b>	5
<b>INTRODUCTION</b>	7
<b>SYNTHÈSE</b>	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
 <b>Chapitre 1 – Le Royaume Uni : un soutien gouvernemental clair et ancien en faveur de la pharmacie</b>	 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
 <b>Chapitre 2 – L'Espagne : la construction d'une base industrielle innovante</b>	 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

<b>Chapitre 3 – L’Allemagne : une industrie dynamique, malgré un marché difficile et une absence apparente de politique sectorielle</b>	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
<b>Chapitre 4 – L’Irlande : après le boom de la production, celui de la R&amp;D ?</b>	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
<b>Chapitre 5 – La Suisse : un soutien actif des cantons</b>	66
<b>Chapitre 6 – Le modèle scandinave : Danemark, Finlande et Suède</b>	67
<b>Chapitre 7 – Les pays d’Europe de l’Est : des nouveaux concurrents pour les essais cliniques</b>	70
<b>Chapitre 8 – Les États Unis : des financements publics massifs à la R&amp;D</b>	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
<b>Chapitre 9 – Le Canada : l’adoption du modèle des États Unis ?</b>	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
<b>Chapitre 10 – Pays asiatiques : l’attractivité de Singapour</b>	80
<b>RÉFÉRENCES</b>	83
<b>ANNEXE 1 : Note sur les séries statistiques</b>	87
<b>ANNEXE 2 : Dépenses de R&amp;D en santé réalisées en France</b>	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 territoire<sup>1</sup>.

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 LEEM<sup>2</sup>, 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.

---

<sup>1</sup> 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>.

<sup>2</sup> 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 2001<sup>3</sup>, au 3<sup>e</sup> 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.

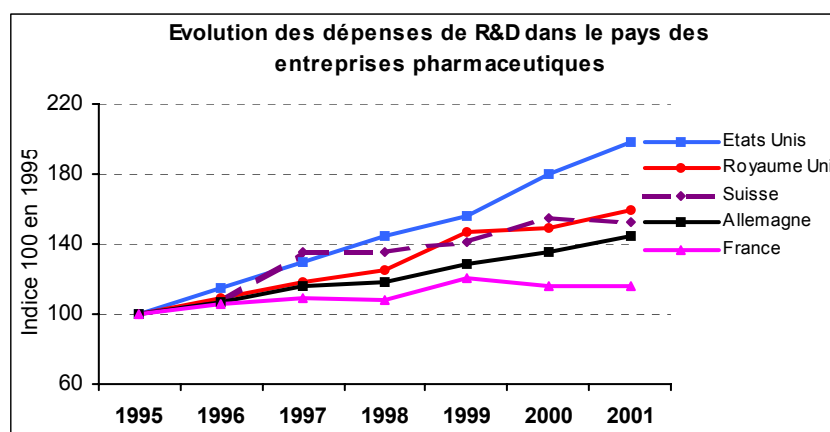
Ces éléments ne sont pas inexacts. Mais ils doivent être mis en perspective avec d'autres, beaucoup moins favorables. En réalité, la France, dont le marché est très largement pénétré par les entreprises étrangères, est en train de « décrocher » par rapport à ses principaux concurrents européens dans 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 ?

---

<sup>3</sup> 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).

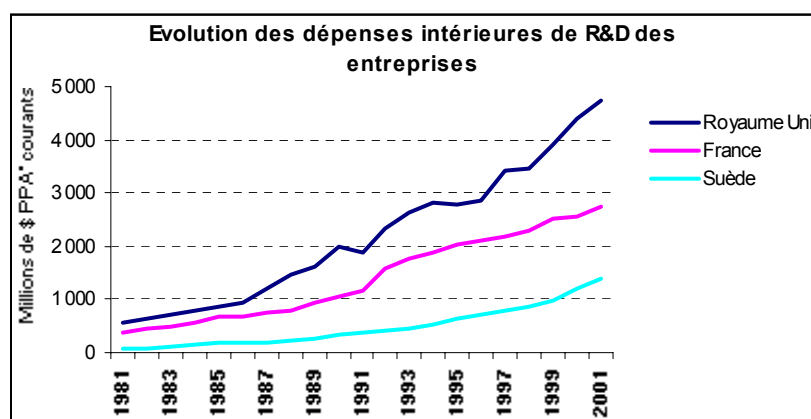
## 1- En matière de dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques, la France a « décroché »

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 mondial<sup>4</sup>, 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 régime<sup>5</sup>.



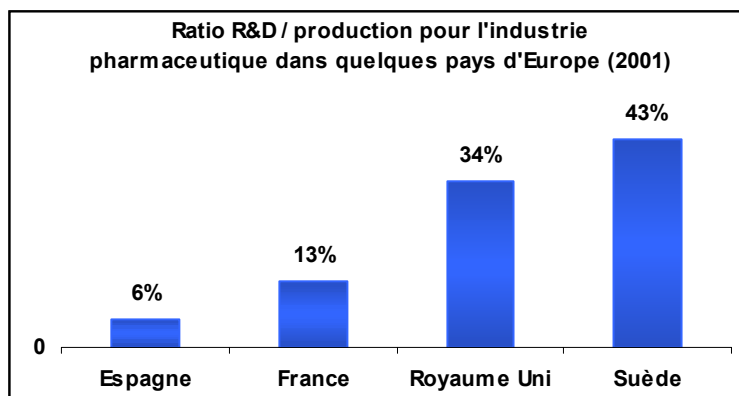
PPA : parité de pouvoir d'achat

Source : OCDE

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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<sup>6 7</sup>.



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

- l'effort de développement vers l'étranger des entreprises françaises<sup>8</sup>,
- le désintérêt pour la France de la part des entreprises étrangères (qui réalisent, en France, 63 % des ventes, mais seulement 31 % de la R&D<sup>9</sup>) : leurs dépenses sont en diminution, alors que, dans d'autres pays européens, elles augmentent significativement (+ 47 % au Royaume Uni entre 1999 et 2001<sup>10</sup> pour les *big pharma*<sup>11</sup> 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 :

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

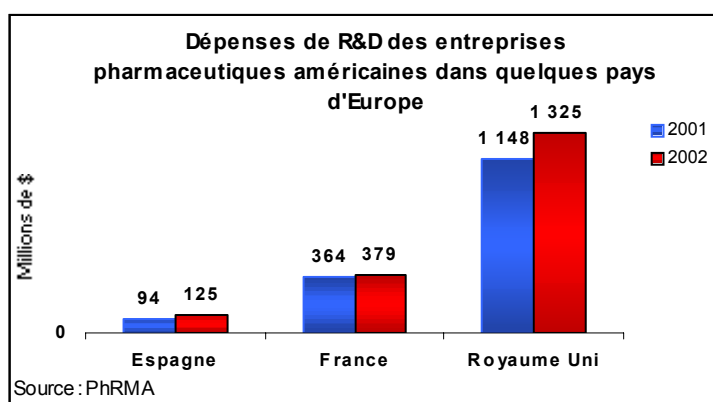
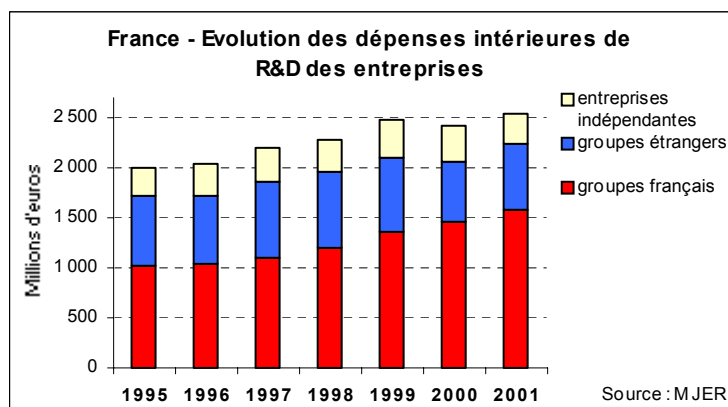
<sup>8</sup> Dans cette étude, on considérera qu'Aventis est une entreprise française.

<sup>9</sup> Année 1999. Source MINEFI (SESSI) et MJER.

<sup>10</sup> Cf. Chapitre 1, § 1-8.

<sup>11</sup> 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 an<sup>12</sup>, 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 handicaps<sup>13</sup> :

<sup>12</sup> Estimation Quintiles, hors essais financés par le secteur public.

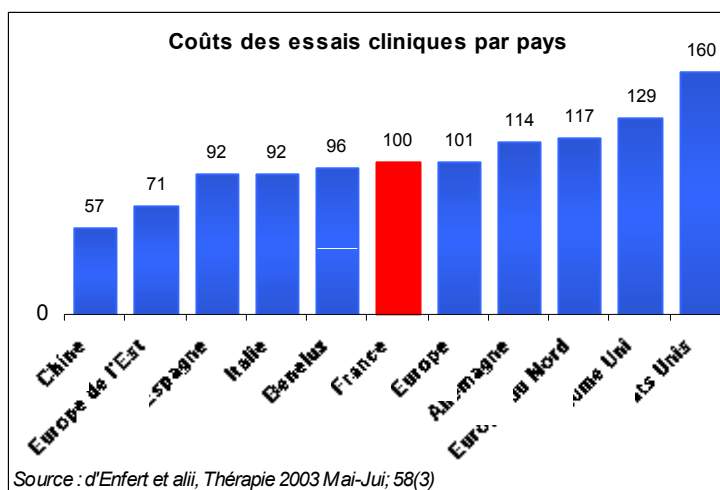
<sup>13</sup> Source : Enquête de l'Association Française des CRO, janvier 2004.

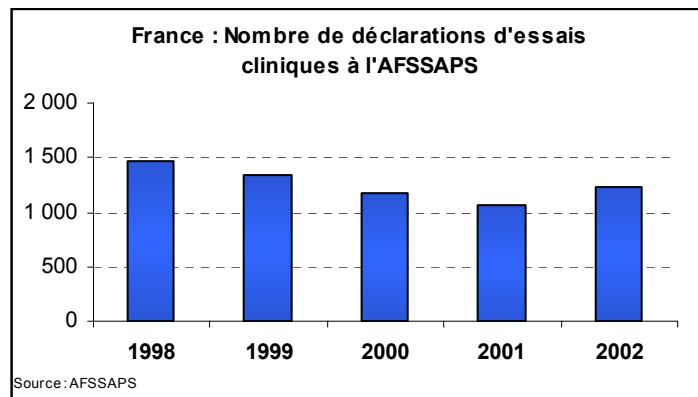
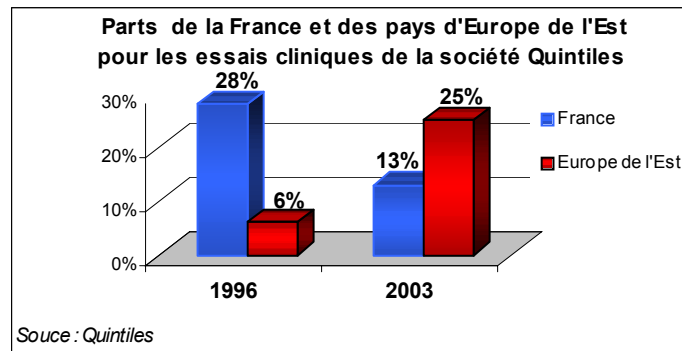
- recrutement très lent des patients,
- faible disponibilité et insuffisante connaissance de la langue anglaise des investigateurs,
- lourdeur des procédures administratives dans les hôpitaux,
- manque de fiabilité,
- difficultés pour accéder aux patients,
- mauvaise image de la recherche clinique dans 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 science<sup>14</sup>, 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*.

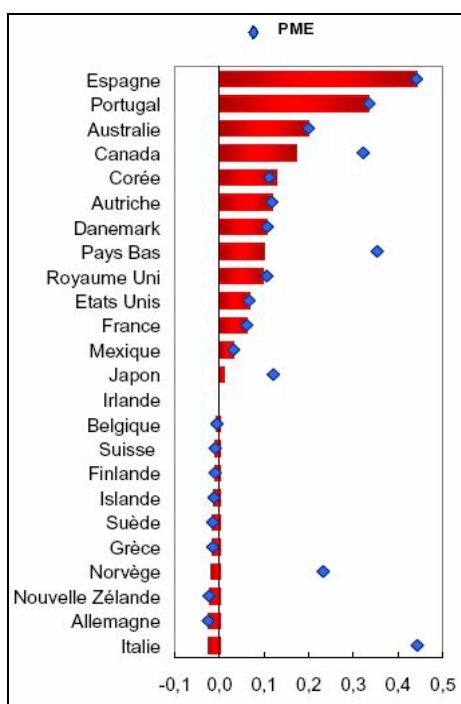
L'**Allemagne** a une position un peu à part. Les signaux adressés directement par le gouvernement fédéral à l'industrie pharmaceutique ont été de faible intensité : soutien à la

---

<sup>14</sup> 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 an<sup>15</sup>. 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 contribué<sup>16</sup>.

**Taux de subvention fiscale pour 1 US\$ de R&D<sup>17</sup>, 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 mondial 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

<sup>15</sup> En moyenne sur 1995-2001. Données EFPIA.

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

<sup>17</sup> 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 paradigme<sup>18</sup> : baisse du rendement de la recherche, expiration prochaine des brevets de *blockbusters*<sup>19</sup>... 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 »<sup>20</sup> 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-Synthélabo, Boehringer Ingelheim.

<sup>18</sup> 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>

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> 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&D<sup>21</sup>. 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 nationale<sup>22</sup>, 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 créés<sup>23</sup>.

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

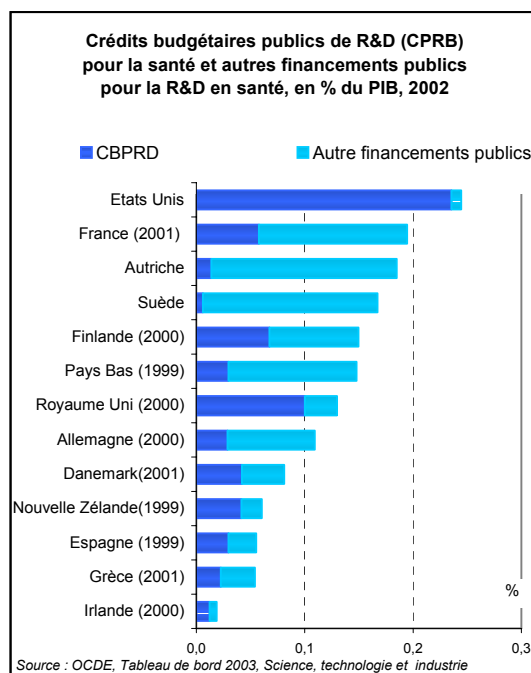
<sup>21</sup> Source : Tufts Center for the Study of Drug Development, *Outlook 2003*, cité par le rapport britannique *Bioscience 2015* (cf. chap.1, § 1-1), p. 10

<sup>22</sup> 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>.

<sup>23</sup> 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 minoration 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 atouts<sup>24</sup> :

- une R&D publique de qualité reconnue,
- des financements publics à la R&D en santé significatifs<sup>25</sup> (en % du PIB, la France vient au deuxième rang mondial après les États Unis – Cf. graphique ci-avant<sup>26</sup>),
- une position d'acheteur unique de l'administration,
- un marché intérieur important (n°2 en Europe, juste après l'Allemagne).

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

<sup>25</sup> Voir Annexe 2.

<sup>26</sup> 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 2001<sup>27</sup>) équivalent à celui du *Medicaid*<sup>28</sup> américain (20,7 G\$ en 2000<sup>29</sup>). 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)<sup>30</sup>.

Comment utiliser au mieux ces atouts ?

<sup>27</sup> 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.

<sup>28</sup> Assurance maladie pour les personnes défavorisées financée sur fonds publics.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> 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 ailleurs<sup>31</sup> (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'actualité<sup>32</sup>.

### **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 proposée<sup>33</sup>, 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,

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

<sup>32</sup> *Ibid.* p. 47.

<sup>33</sup> *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**

<b>Royaume Uni</b>	<b>Espagne</b>	<b>France</b>
<i>Pharmaceutical Price Regulation Scheme (juillet 1999)</i>	<i>Pacto (octobre 2001)</i>	<i>Accord cadre (juin 2003)</i>
<p>Introduction</p> <p>Objectifs : « [...] promouvoir une industrie pharmaceutique forte et profitable, capable de dépenses de R&amp;D soutenues, qui devraient amener à la disponibilité de médicaments nouveaux et innovants. »</p>	<p>Exposé des motifs</p> <p>« ... 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 ».</p>	<p>Considéranants</p> <p>« ... 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 ».</p>
<p>Disposition relative à l'attractivité et à la compétitivité :</p> <p>Prise en compte globale par entreprise des coûts de R&amp;D dans les prix payés par le NHS.</p>	<p>Engagements relatifs à l'attractivité et à la compétitivité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'industrie pharmaceutique s'engage à augmenter ses dépenses de R&amp;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.</li> <li>- L'industrie pharmaceutique apporte , sur la même période, une dotation prévue de 300 M€, afin de financer des projets de recherche d'intérêt général.</li> </ul>	<p>Dispositions relatives à l'attractivité et à la compétitivité :</p> <p style="text-align: center;"><i>Aucune</i></p>

#### **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 propositions<sup>34</sup>. 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,

<sup>34</sup> 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.

\*\*\*