

## 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 2002<sup>35</sup> (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 intérieur<sup>36</sup>. Parmi les 5 premières sociétés pharmaceutiques mondiales, 2 sont britanniques<sup>37</sup> : 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 Blair<sup>38</sup>, 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)**<sup>39</sup> a été effectuée conjointement entre 2000 et 2002 par le DH et la

<sup>35</sup> 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.

<sup>36</sup> Chiffres 2001 ou 2002 – Source : EFPIA

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

<sup>38</sup> 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* ».

<sup>39</sup> 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 volumes<sup>40</sup>.

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**<sup>41</sup> 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 DH<sup>42</sup>.

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,

<sup>40</sup> *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* ».

<sup>41</sup> *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/>

<sup>42</sup> <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 reversements 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 NHS<sup>43</sup>. Il ne couvre donc ni les médicaments génériques, ni les produits OTC<sup>44</sup> 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 DH<sup>45</sup> ;
- 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 1999-2003<sup>46</sup>) ;
- 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 :

$$t = P / C$$

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

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

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

<sup>46</sup> 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 compte<sup>47</sup>.
- P est égal au total des ventes au NHS, duquel on enlève divers coûts et dépenses (coûts de fabrication des produits vendus au NHS, coûts de distribution, dépenses de promotion, dépenses administratives, frais généraux, dépenses de R&D,...).

Pour chaque entreprise, les coûts et dépenses déductibles du total des ventes au NHS sont établies par le DH à partir de règles soit figurant dans le PPRS (c'est le cas pour les dépenses de promotion, les dépenses de R&D et les coûts des biens importés), soit fixées discrétionnairement (par exemple pour les coûts de distribution, les frais généraux et administratifs<sup>48</sup>).

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 molécules<sup>49</sup> (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

<sup>47</sup> 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 %.

<sup>48</sup> 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 %.

<sup>49</sup> 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 3,5<sup>50</sup>. 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<sup>er</sup> 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 à augmenter le profit retraité P, et à diminuer 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 DH<sup>51</sup>, 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 2003<sup>52</sup>). Tous mes interlocuteurs concernés par le sujet (DH, industriels, organisation professionnelle) m'ont indiqué souhaiter que le système continue, avec,

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

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

<sup>52</sup> 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 médicaments<sup>53</sup>. 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 :

---

<sup>53</sup> 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 Cambridge<sup>54</sup>. 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**.

---

<sup>54</sup> 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 européens<sup>55</sup>, 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.

---

<sup>55</sup> 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 sont<sup>56</sup> :

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

<sup>56</sup> 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 Relenza<sup>57</sup>, 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 1999<sup>58</sup>, 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'OMS<sup>59</sup>. L'appréciation générale fut globalement positive (reconnaissance de l'apport du NICE) et les recommandations portèrent sur des points méthode.

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

<sup>58</sup> 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>.

<sup>59</sup> *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 2002<sup>60</sup>.

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.

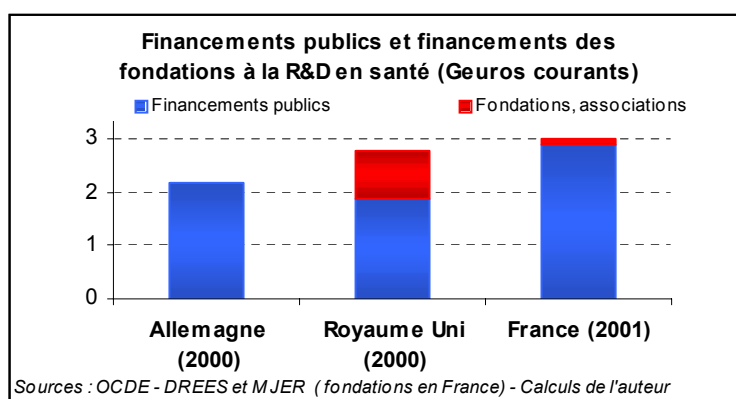
<sup>60</sup> Cf. [http://www.inlandrevenue.gov.uk/bulletins/tbse\\_2002.htm#i](http://www.inlandrevenue.gov.uk/bulletins/tbse_2002.htm#i).

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€<sup>61</sup> 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 évalué<sup>62</sup>.

### 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-après<sup>63</sup>). 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 ans<sup>64</sup>. Dans le domaine des sciences de la vie / biotechnologies, les financements aux projets proviennent principalement :

<sup>61</sup> 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 €.

<sup>62</sup> Source : Mission économique, ambassade de France à Londres.

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

<sup>64</sup> 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€<sup>65</sup>,
- du *Department of Health* pour environ 770 M€ par an, principalement pour financer des travaux du NHS, dans le cadre d'une procédure de décision centralisée<sup>66</sup>,
- des fondations caritatives privées (*charities*), en particulier le Wellcome Trust, pour environ 800 M€ par an<sup>67</sup>:

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 concernés<sup>68</sup>.

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 an<sup>69</sup>) 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€<sup>70</sup>.

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),

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

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

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

<sup>68</sup> 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](http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/ResearchAndDevelopment/ResearchAndDevelopmentAZ/NationalNHSRDFunding/NationalNHSRDFundingArticle/fs/en?CONTENT_ID=4002177&chk=s9f3RA)

<sup>69</sup> Source : Note interne DTI.

<sup>70</sup> 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 2001<sup>71</sup> 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 PICTF<sup>72</sup>. 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 complémentaire<sup>73</sup>, 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**<sup>74</sup>, 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.

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

<sup>72</sup> Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force, *Final Report*, March 2001.

<sup>73</sup> Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force, *Clinical Research Report*, March 2002.

<sup>74</sup> 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)<sup>75</sup>.

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

---

<sup>75</sup> 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*<sup>76</sup> 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 parlementaire<sup>77</sup> 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)<sup>78</sup>.

## 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 :

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

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

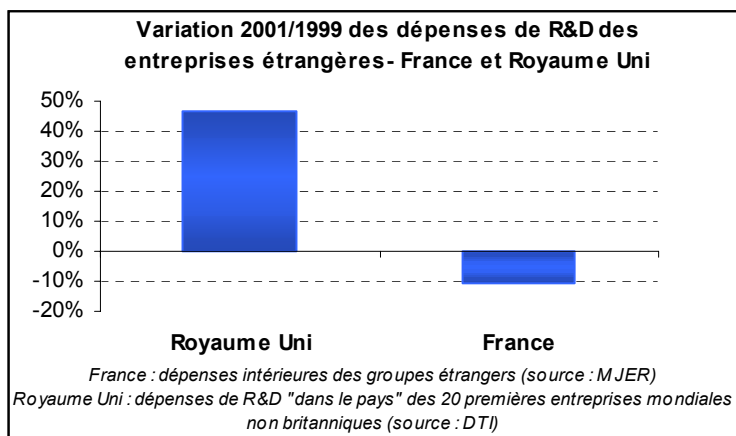
<sup>78</sup> *Lambert Review of Business-University Collaboration*, December 2003, p. 60.

[http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations\\_and\\_legislation/lambert/consult\\_lambert\\_index.cfm](http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations_and_legislation/lambert/consult_lambert_index.cfm)

- 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 cliniques<sup>79</sup>.

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)<sup>80</sup>,
- GSK a annoncé, en mars 2004, sa participation, pour un montant de 64 M€, à la création d'un nouveau centre de recherche à Londres (400 emplois, dont 200 créés) utilisant les techniques d'imagerie médicale, en partenariat avec l'Imperial College et le NHS<sup>81</sup>.
- AstraZeneca a annoncé, également en mars 2004, pour ses activités de R&D au Royaume Uni, des investissements d'un montant de 107 M€ et la création de 550 emplois nouveaux. Ces investissements font partie d'un programme de 8 ans, au terme duquel AstraZeneca aura investi, fin 2006, 1,45 G€ au Royaume Uni<sup>82</sup>.
- Les dépenses de R&D des *big pharma* étrangères<sup>83</sup> sont passées de 500 M£ en 1999 à 733 M£ en 2001, soit une augmentation de 47 %<sup>84</sup>, 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€.



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

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

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

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

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

<sup>84</sup> Source : DTI – R&D Scoreboard [http://www.innovation.gov.uk/projects/rd\\_scoreboard/introfr.html](http://www.innovation.gov.uk/projects/rd_scoreboard/introfr.html)

## 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 mondiales<sup>85</sup>. 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 2002<sup>86</sup>.

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 2001<sup>87</sup>.

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* ».

---

<sup>85</sup> 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€).

<sup>86</sup> Source : Périodique *Farmaindustria*, verano 2003, p. 8.

<sup>87</sup> 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 Technologie<sup>88</sup>, couvre la pharmacie humaine et vétérinaire. Il a un objectif général double<sup>89</sup> :

- 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<sup>e</sup>) ;
- 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 ;

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

<sup>89</sup> 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 PROFIT<sup>90</sup>, 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 public<sup>91</sup>.
- des aides à l'innovation du CDTI<sup>92</sup>, 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 sociale<sup>93</sup>.

<sup>90</sup> *Programa de Fomento de la Investigación Tecnica.*

<sup>91</sup> 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.

<sup>92</sup> *Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial.*

<sup>93</sup> 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 pratique<sup>94</sup>, 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 GSK<sup>95</sup>. 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 Japon<sup>96</sup>.

## 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 Santé<sup>97</sup>.

### 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 ».

<sup>94</sup> 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/>.

<sup>95</sup> Pourtant, GSK a un centre de recherche dans la communauté autonome de Madrid.

<sup>96</sup> *Ibid.* p. 22.

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

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

- augmenter les investissements<sup>98</sup> 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 ( $\Delta n$ ) est inférieure ou égale à 5,5 % :

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

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

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

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 € :

$$F_n + V_n < 99,17 \text{ M€.}$$

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

- $(T_n - \Delta n - 1)$  ou  $(T_n - 6,5)$  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 %.

---

<sup>98</sup> 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 Farmaindustria<sup>99</sup>, 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€<sup>100</sup>. La contribution des entreprises représentait 57 % du budget pour 2003 de l'Institut Carlos III<sup>101</sup>.

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€<sup>102</sup>.

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 Farmaindustria<sup>103</sup>, les dépenses de R&D ont été de

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

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

<sup>101</sup> Cf. *Farmaindustria – Annual Report 2002*, p. 15.

<sup>102</sup> *Ibid.* p. 15.

<sup>103</sup> *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 »*<sup>104</sup>.

<sup>104</sup> *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 vingtième<sup>105</sup>.

- *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 %<sup>106</sup> 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 *Farmaindustria*<sup>107</sup>) 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'OCDE<sup>108</sup>.

Les dépenses de R&D peuvent donner lieu à un crédit d'impôt, dont le fonctionnement est décrit ci-après<sup>109</sup> :

<sup>105</sup> 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).

<sup>106</sup> Estimation.

<sup>107</sup> Cf. *Farmaindustria – Annual Report 2002*, p. 18.

<sup>108</sup> Voir le graphique au § 2 de la partie « Synthèse ».

<sup>109</sup> 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<br>(en M€) | Avec dépenses de R&D de 3 M€<br>(en M€) |
|---|---------------------------------|---|
| Résultat avant impôt  | 13                              | 10                                      |
| Impôt sur les sociétés théorique<br>(taux : 35,26 %)              |                                 | 3,52                                    |
| Déduction maximale au titre du<br>crédit d'impôt-recherche (35 %) |                                 | 1,23                                    |
| Déduction (30 % des dépenses<br>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                                      |                                 | <b>66 %</b>                             |

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 pharma*s : 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 2001<sup>110</sup>), 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)<sup>111</sup> ;
- 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 Allemagne<sup>112</sup>.

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 1999<sup>113</sup> ;
- 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)<sup>114</sup>.

Alors, que penser de l'Allemagne ?

---

<sup>110</sup> Source : EFPIA

<sup>111</sup> 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).

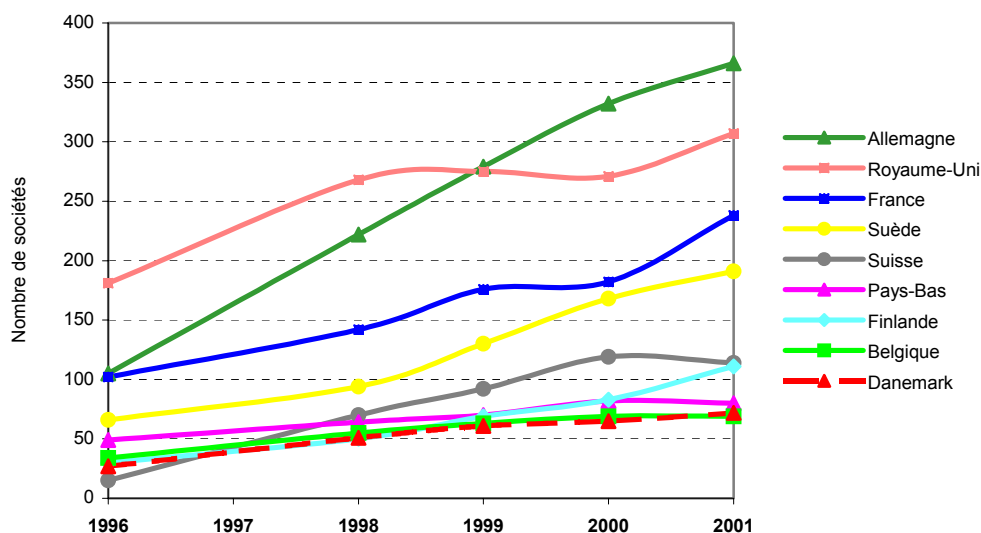
<sup>112</sup> Selon un communiqué de presse du 7/1/2004 du VFA, l'organisation professionnelle des entreprises pharmaceutiques innovantes, les industriels, dans un exercice où les notes les meilleures correspondent aux chiffres les plus faibles, donnent désormais à l'Allemagne la note 4 en matière d'attractivité, 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](http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm_001_2004.html)

<sup>113</sup> Source EFPIA

<sup>114</sup> 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 usine<sup>115</sup>.

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

<sup>115</sup> Source : Scrip n°2887, September 24<sup>th</sup> 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 niveau<sup>116</sup>.

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€<sup>117</sup>. Ces financements ont principalement, mais pas exclusivement<sup>118</sup>, 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€<sup>119</sup>.
- pour l'année 2000, les financements publics à la R&D en santé sont évalués à 2,2 G€ par l'OCDE<sup>120</sup>.

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 2002<sup>121</sup> - 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 Länder<sup>122</sup>. 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.

<sup>116</sup> 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.

<sup>117</sup> Source : *Faktenbericht Forschung 2002*, Bundesministerium für Bildung und Forschung.

<sup>118</sup> 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.

<sup>119</sup> Source : *Faktenbericht Forschung 2002*.

<sup>120</sup> OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l'OCDE, 2003*.

<sup>121</sup> *Ibid.*

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

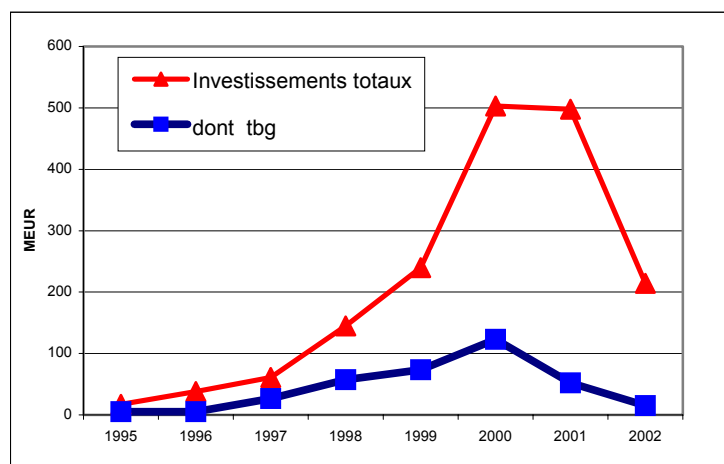
A l'issue de l'appel d'offre de Bioregio, 4 zones<sup>123</sup> ont été sélectionnées, parmi 17, par un jury indépendant composé d'experts internationaux. Les projets issus de ces zones avaient un droit exclusif de tirage sur un fonds fédéral d'aide à la R&D en biotechnologie, d'un montant de 90 M€. 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**



Sources<sup>124</sup> : TBG et BVK (German Venture Capital Association)

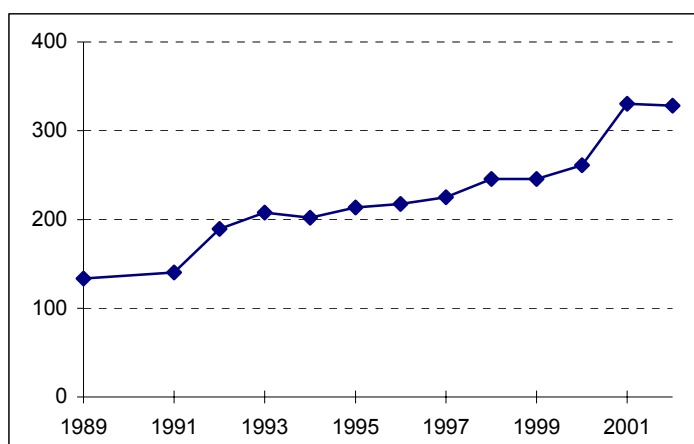
<sup>123</sup> Munich, la biorégion de Rhénanie, le triangle « Rhin-Neckar » et la biorégion de Jena.

<sup>124</sup> 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€<sup>125</sup>, alors que ses dépenses annuelles de R&D en Allemagne sont d'environ 800 M€<sup>126</sup>.

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 pharmaceutique<sup>127</sup>.

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

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

<sup>126</sup> Chiffres 2003.

<sup>127</sup> 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 projets<sup>128</sup> en cours au Royaume Uni, en France et en Allemagne**

Par 10 millions d'habitants

|             | <b>Phase I</b> | <b>Phase II</b> | <b>Phase III</b> | <b>Total</b> | <b>Population en 1999 (Mio d'hab.)</b> |
|-------------|----------------|-----------------|------------------|--------------|--|
| Royaume Uni | 30,9           | 33,9            | 14,5             | <b>79,3</b>  | 59,4                                   |
| France      | 9,3            | 14,7            | 7,1              | <b>31,1</b>  | 60,6                                   |
| Allemagne   | 5,9            | 12,4            | 7,1              | <b>25,4</b>  | 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 2002<sup>129</sup>), 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).

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

<sup>129</sup> 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 affichés<sup>130</sup> 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 profession<sup>131</sup>. Comment expliquer cela ?

La réponse tient peut-être en une formule un peu longue, empruntée à une universitaire britannique<sup>132</sup> : « 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.

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

<sup>131</sup> 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).

<sup>132</sup> 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 européen<sup>133</sup>) 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 rang<sup>134</sup>.

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 emplois<sup>135</sup> en Irlande, soit un triplement en 10 ans ; 9 des 10 premières sociétés mondiales ont au moins un centre de production en Irlande<sup>136</sup>. 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 Irlande<sup>137</sup>, le secteur totalise 22 000 emplois et ses exportations ont dépassé 3 G€ en 2002<sup>138</sup>. Cependant, il ne s'agit, pour l'essentiel, dans ces deux secteurs, que d'activités de production<sup>139</sup>.

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, ...

<sup>133</sup> Source EFPIA – Données 2002.

<sup>134</sup> *Idem*.

<sup>135</sup> *Idem*.

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

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

<sup>138</sup> Source : *idem*.

<sup>139</sup> 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<sup>140 141</sup>.

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 fiscal<sup>142</sup>, 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 pharma*s 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 90<sup>143</sup>. 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 créés<sup>144</sup>. 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&D<sup>145</sup>.

<sup>140</sup> 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.

<sup>141</sup> 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).

<sup>142</sup> Dans le cas où le taux d'imposition est de 10 %.

<sup>143</sup> 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*.

<sup>144</sup> Source : *IDA Annual Report 2002*.

<sup>145</sup> 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 %<sup>146</sup>.

Les principes affichés<sup>147</sup> 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'innovation<sup>148</sup>.

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,

<sup>146</sup> Source : *Forfas Annual Report 2002*.

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

<sup>148</sup> 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&D<sup>149</sup>.

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 bas<sup>150</sup>.

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

<sup>150</sup> 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, significative<sup>151</sup>.

L'économie irlandaise étant fortement dépendante des exportations (elles représentent quelques 80 % du PIB, contre 25 % en France<sup>152</sup>), 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 domaine<sup>153</sup>. Combien arriveront à maturité ?

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

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

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