



HAL
open science

Les enjeux de la fixation du prix des médicaments

Isabelle Giri, Michel Schmitt

► **To cite this version:**

Isabelle Giri, Michel Schmitt. Les enjeux de la fixation du prix des médicaments. Sciences de l'ingénieur [physics]. 1985. hal-01909866

HAL Id: hal-01909866

<https://minesparis-psl.hal.science/hal-01909866>

Submitted on 31 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MEMOIRE SUR



**LES ENJEUX DE LA
FIXATION DU PRIX
DES MEDICAMENTS**

**Consultation
sur place**

Suite à une demande de M. YOLIN Directeur des
Industries Chimiques Textiles et Diverses.

Dossier piloté par M. BERRY et M. JEUNEMAITRE.

Auteurs : Isabelle GIRI
Michel SCHMITT
Ingénieurs des Mines



[189]

Remerciements

Nous tenons à remercier la DICTD, terrain de notre étude, et en particulier M. Biret pour les nombreuses journées qu'il nous a consacrées.

Nos remerciements vont aussi à M. Berry et M. Jeunemaitre du CRG de l'Ecole Polytechnique qui ont été les pilotes de ce mémoire.

Nous exprimons toute notre gratitude aux personnes qui ont accepté de nous recevoir et de nous communiquer leur expérience personnelle en pharmacie:

Administrations

M.	YOLIN	DICTD
M.	VO VAN QUI	DICTD
M.	KEENE	DICTD
M.	BIRET	DICTD
M.	VIDAL	Sécurité Sociale
M.	GAUGIRAN	DGCC
Mme	LEPETIT	DGCC
Mme	GOLINELLI	DPhM

Recherche

M.	FLEURY	MRT
Mme	BELAISH	INSERM
Mme	JACQUESY	CNRS
M.	POTIER	CNRS
M.	HUSSON	CNRS

Syndicats

M.	CASTAN	SNIP
M.	PELC	SNIP
M.	BOISSEAU	APPML

Pharmacie centrale des hopitaux

M.	CERCEAU
----	---------

**Consultation
sur place**

Laboratoires

M.	BOISSEAU	Lab. Lactéol
M.	DELARUE	Lab. Sanofi
M.	RONCUCCI	Lab. Sanofi
M.	DENIS	Lab. Beaufour
M.	JOUFFREY	Lab. Beaufour
Mme	NOUVELLE-ROUSSELOT	Lab. DOMS
M.	WOLMAN	Lab. Jouveinal
M.	JARREAU	Lab. Nativelle
M.	JACOB	Lab. UPSA
M.	FERANDI	Lab. UPSA
M.	FAURAN	Lab. Delalande
M.	BALESTIER	Lab. Delalande
M.	GILLES	Lab. Guerbet
M.	GUEDON	Pharmessor
M.	SANTINI	Lab. Bouchara
M.	COLLOD	Lab. Boiron
M.	RASSA	Lab. Boiron
Mme	LOMBARD	Institut Mérieux

Enfin, que Mme Le Huede et Mme Metalli soient remerciées pour la frappe de ce mémoire.

Résumé

Pour l'opinion publique, la pharmacie est un secteur favorisé: contrairement à d'autres secteurs en récession, le chiffre d'affaires de la profession croît de 15% par an depuis dix ans, pour atteindre 40 GF en 1983. Il s'agit de plus d'un secteur de pointe, investissant des sommes considérables en R&D (13% du chiffre d'affaires en 1983). Cependant les syndicats et plusieurs directions ministérielles voient le déclin prochain de cette industrie: le nombre de laboratoires pharmaceutiques diminue, sans qu'il y ait de création, la France est passée du 2^e au 5^e rang des découvreurs mondiaux, après l'Italie et s'il n'y a pas de nouveaux produits de qualité, la pharmacie française va se laisser distancer par les laboratoires étrangers et disparaître à terme.

Dans une première partie, nous montrerons que le potentiel de recherche des laboratoires pharmaceutiques français et ses résultats sont toujours au niveau international: les industriels savent concevoir de nouveaux médicaments de qualité. Cependant, il ne les rentabilisent pas à l'échelle mondiale: les laboratoires ont peu de filiales à l'étranger, et les exportations françaises, bien qu'importantes en valeur absolue, sont tournées vers des marchés peu rémunérateurs (l'Afrique et en particulier l'Algérie). La cause de cette carence est simple: les prix en RFA, au Japon et aux USA sont environ deux fois plus élevés qu'en France, et la politique de fixation des prix par les pouvoirs publics ne fait qu'accentuer au cours du temps ce décalage vis à vis de nos partenaires. Les entreprises françaises vendent plus de 90% de leur production au prix français.

A partir de ce constat, nous analysons d'une façon microéconomique deux aspects des enjeux de la fixation du prix des médicaments:

- Quels laboratoires mettent la pharmacie française au niveau international?
- Quels sont les buts et le fonctionnement du système de fixation des prix?

Le premier point, loin d'être académique soulève actuellement de vives polémiques entre ministères. En effet vu la croissance du coût de mise sur le marché d'un nouveau produit, tant en France qu'à l'étranger, il semble logique de chercher à concentrer les entreprises pharmaceutiques pour leur donner une assise suffisante afin de se lancer dans la

compétition internationale. Or hier, qui aurait parié sur l'avenir de Servier, qui réalise aujourd'hui l'un des plus forts taux de croissance mondiaux? Nous cherchons donc à voir l'intérêt que peuvent présenter des PMF et quel peut être leur avenir en fonction de quatre critères: la recherche, le développement, l'export et la qualité de l'outil de production. Nous montrons qu'en France au niveau de la recherche les PME jouent un rôle fondamental qui ne saurait être négligé et qu'un atout français réside précisément dans la diversité des entreprises existant à l'heure actuelle.

Nous essayons enfin de voir la logique du système de fixation du prix des médicaments que nous avons montré comme étant le grand coupable des problèmes de la pharmacie française. La consommation de médicaments repose sur le comportement de trois acteurs: le médecin (qui prescrit), le malade (qui consomme) et la sécurité sociale (qui paye). Sans aucune régulation, dans un système de protection sociale comme le nôtre aucun prix de marché ne peut être trouvé et le budget de la sécurité sociale ne saurait s'équilibrer. Toute régulation doit faire peser des contraintes sur ces trois acteurs. L'originalité du système français est que toutes les contraintes sont réunies sur la sécurité sociale qui les répercute sur l'industrie par le biais de la fixation des prix. Cependant, si les prix en France sont parmi les plus bas des pays industrialisés, le volume de la consommation dérape et des études montrent même que l'on souffre de maladies iatrogènes.

Que faire?

D'abord préserver la diversité des laboratoires et ne pas en exclure certains (de la politique conventionnelle en particulier) sous prétexte de leur taille modeste: il s'agit d'un pépinière qui ne se renouvelle pas.

Ensuite à court terme réorienter les conventions devant aider les industriels dans leurs investissements à long terme et risqués, en favorisant mieux l'implantation à l'étranger des laboratoires, surtout sur les marchés porteurs des USA et du Japon (40% du marché mondial), carence actuelle de l'industrie pharmaceutique et dans une moindre mesure la recherche qui est à l'heure actuelle au niveau mondial.

Enfin, à long terme, pour se rapprocher des prix internationaux, pratiqués par tous les pays à industrie pharmaceutique forte, chercher à répartir les contraintes entre les trois acteurs (malade, médecin, sécurité sociale) d'une façon mieux équilibrée en responsabilisant plus le médecin et le malade. Mais il s'agit d'un choix de société...

S O M M A I R E

I - UNE INDUSTRIE PAS COMME LES AUTRES : PROBLEMES ET ET ENJEUX

- 1.1. - Quelques spécificités de l'industrie pharmaceutique
 - 1.1.1. - Ethique et impératifs industriels
 - 1.1.2. - Omniprésence de la réglementation
 - 1.1.3. - Particularités du marché
 - 1.1.4. - Des investissements de recherche et développement considérables
 - 1.1.5. - Une expansion internationale

- 1.2. - La pharmacie française : son apparente bonne santé est-elle remise en cause par les comparaisons internationales ?
 - 1.2.1. - Les exportations
 - 1.2.2. - Recherche et Développement
 - 1.2.3. - Les investissements
 - 1.2.4. - La rentabilité des groupes français

- 1.3. - Une cause majeure que l'on arrive à oublier : les prix

- 1.4. - Un enjeu à long terme : la politique de santé publique

Conclusions

II - QUELS LABORATOIRES METTENT LA PHARMACIE FRANCAISE AU NIVEAU INTERNATIONAL ?

- 2.1. - Description du tissu industriel
- 2.2. - La réponse des protagonistes
 - 2.2.1. - La position des trois grands groupes français
 - 2.2.2. - Que pensent les ministères ?
- 2.3. - Les atouts des petits et moyens laboratoires pharmaceutiques en matière de recherche
 - 2.3.1. - L'origine des nouveaux produits
 - 2.3.2. - La recherche est-elle chère ?
 - 2.3.3. - L'évolution des méthodes de recherche
 - 2.3.4. - Les PME ne sont pas exclues des collaborations entre recherches privées et publiques
 - 2.3.5. - Les collaborations entre recherches privées
 - 2.3.6. - Le handicap des bas prix français
- 2.4. - Le développement : partager les coûts et les risques ?
 - 2.4.1. - La naissance d'un médicament : une succession d'étapes longues et coûteuses
 - 2.4.2. - Associer plusieurs PME pour diminuer les coûts du développement ?
 - 2.4.3. - Trouver un partenaire pour partager les coûts et les risques
 - 2.4.4. - D'autres stratégies ouvertes aux P.M.E

- 2.5. - Une expansion internationale est-elle encore permise aux PME ?
 - 2.5.1. - La diversité des problèmes :
3 types de marché
 - 2.5.2. - Concevoir un produit international
 - 2.5.3. - Quelques exemples de stratégies de PME à l'exportation
 - 2.5.4. - Un exemple d'utilisation des réseaux commerciaux d'un grand laboratoire par de petites entreprises
 - 2.5.5. - Le problème des prix
- 2.6. - Produire par petites séries : une nécessité en pharmacie
- 2.7. - La nécessité de préserver la diversité des entreprises françaises

Conclusions

III- UN GRAND COUPABLE : LE SYSTEME DE FIXATION DES PRIX
FRANCAIS

- 3.1. - Rôle et critères de jugement antagonistes des quatre intervenants administratifs
- 3.2. - La nécessité du contrôle des prix
- 3.3. - Historique des politiques successives de prix
 - 3.3.1. - Les produits non remboursés
 - 3.3.2. - Les spécialités remboursables
- 3.4. - La Commission de la Transparence : une pseudo-concurrence
- 3.5. - Les hausses conjoncturelles
- 3.6. - Les conventions avec l'industrie pharmaceutique
 - 3.6.1. - Comment déterminer l'aide accordée à une entreprise ?
 - 3.6.2. - L'accueil des industriels
 - 3.6.3. - Le constat des ministères
 - 3.6.4. - Les résultats de la politique conventionnelle
- 3.7. - Les hommes secrétés par le système

IV - QUEL TISSU INDUSTRIEL POUR DEMAIN ?

- 4.1. - Préserver la diversité des entreprises françaises
 - 4.1.1. - La fragilité des PME
 - 4.1.2. - Quelle attitude des Pouvoirs Publics à l'égard des PME ?
- 4.2. - Rester dans la compétition internationale
 - 4.2.1. - Rentabiliser les innovations au niveau mondial
 - 4.2.2. - Rester dans la course à l'innovation
 - 4.2.3. - Vers une meilleure utilisation de la politique conventionnelle
- 4.3. - Vers une Europe du médicament ?
 - 4.3.1. - Validation des anciens produits
 - 4.3.2. - Les AMM européennes
 - 4.3.3. - Les prix européens

V - C O N C L U S I O N S :

QUELS MOYENS POUR UNE POLITIQUE INDUSTRIELLE DU
MEDICAMENT ?

- 5.1. - Adaptations ponctuelles du système actuel
 - 5.1.1. - Une plus grande efficacité administrative
 - 5.1.2. - Le prix des nouveaux produits : une prime à l'innovation
 - 5.1.3. - Une prime à l'exportation
 - 5.1.4. - Réorienter la politique conventionnelle
- 5.2. - Redéfinir les contraintes
 - 5.2.1. - Les modèles étrangers
 - 5.2.2. - Un enjeu limité pour la sécurité sociale
 - 5.2.3. - Responsabiliser le médecin
 - 5.2.4. - Modifier la rémunération de la distribution
 - 5.2.5. - Responsabiliser le malade
- 5.3. - Vers un double prix du médicament

ANNEXES

Introduction

Nous avons consacré notre mémoire de 3^e année à l'Ecole des Mines de Paris à la pharmacie. Ce sujet part d'une préoccupation de la DICTD; ce secteur pose en effet plusieurs problèmes: le nombre de laboratoires diminue sans qu'il y ait de création, la recherche est en perte de vitesse, la mise au point d'un nouveau médicament est de plus en plus longue et chère...

Il existe un courant d'opinion en faveur des trois grands laboratoires français qui seuls seraient à la hauteur des multinationales étrangères. Faut-il les privilégier au détriment des PME? Comment répartir les hausses de prix entre les entreprises? L'enjeu est d'envergure et le débat moins académique que dans tout autre secteur. En effet par le biais de la fixation du prix des médicaments *, l'administration est responsable de la survie comme de la mort des laboratoires pharmaceutiques.

* Notre étude ne portera que sur les spécialités pharmaceutiques à usage humain.

I - UNE INDUSTRIE PAS COMME LES AUTRES : PROBLEMES ET ENJEUX

Avant d'étudier les problèmes liés à la fixation des prix des médicaments et plus particulièrement à ses conséquences industrielles, il nous a paru nécessaire de souligner les caractéristiques essentielles de l'industrie pharmaceutique française, d'en situer les atouts et les faiblesses.

1.1 - QUELQUES SPECIFICITES DE L'INDUSTRIES PHARMACEUTIQUE

Intimement liée aux problèmes de santé publique, la pharmacie n'est pas une industrie comme les autres, et certains raisonnements courants ne sont pas applicables à ce secteur, notamment en matière des gestion et de logique économique.

1.1.1 - Ethique et impératifs industriels

Le médicament est un facteur majeur d'amélioration de la santé, l'industrie pharmaceutique est indissociable des problèmes de santé publique. Cette particularité se reflète dans l'organisation des laboratoires. Par exemple :

- le pharmacien responsable assure les relations avec le Ministère de la Santé. Il est "personnellement responsable de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique" (article L 596 du code de la santé publique).
- L'entreprise doit compter un minimum de 1 pharmacien pour 30 personnes.
- La direction médicale est responsable des actes médicaux de l'entreprise afin d'en garantir l'éthique. 13% des cadres sont médecins. Ils sont responsables du "service après-vente" (pouvoir répondre à n'importe quelle question du médecin prescripteur) ainsi que des études de pharmacovigilance (recensement des effets imprévus des médicaments après commercialisation).

Cette omniprésence des professions de santé dans les entreprises pharmaceutiques est lourde de conséquences sur leur gestion. Les impératifs éthiques l'emportent pratiquement toujours sur les impératifs économiques. Par exemple, un contrôle même coûteux et discutable est facilement ajouté, jamais supprimé, même s'il n'est pas exigé par les pouvoirs publics. On a même vu une entreprise retirer du marché un produit qu'elle jugeait suspect avant que les autorités sanitaires ne l'exigent. Les industriels sont très soucieux de l'image de marque de leur entreprise : éthique et qualité irréprochables, haut niveau scientifique. Il est très mal vu de faire du profit au détriment du malade, aussi bien au sein de la profession que dans les ministères. L'industriel ne peut faire la promotion de son produit que dans des limites strictes.

1.1.2.- Omniprésence de la réglementation

C'est une deuxième conséquence de l'imbrication entre santé publique et industrie pharmaceutique :

- pour être commercialisé, un nouveau médicament doit obtenir une AMM (1) (autorisation de mise sur le marché) délivrée par le Ministère de la Santé après étude d'un dossier volumineux (essais cliniques, études analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et pharmacodynamiques, représentant de l'ordre de 10 millions de données !). Le souci croissant de sécurité rend de plus en plus exigeantes les réglementations concernant ces enregistrements ;
- le prix de vente d'un nouveau médicament et l'évolution du prix des anciens produits sont fixés par les pouvoirs publics, qu'il s'agisse de spécialités remboursables ou non (réglementation économique) avec toutefois une plus grande liberté pour les produits non remboursables.
- toute publicité est taxée à 5 % et soumise à autorisation avant publication ;
- l'inspection de la pharmacie vérifie la conformité des installations industrielles (réglementation technique).

 1 Un certain nombre de définitions sont regroupées en annexe 1.

1.1.3. - Particularités du marché

Le marché du médicament échappe aux règles économiques habituelles : il n'y a pas de confrontations entre offre et demande. Le consommateur (= le malade) n'est pas celui qui décide de l'achat (= le médecin prescripteur) ni celui qui rembourse (= la caisse d'assurance maladie). La sécurité sociale paye en moyenne 80% du prix des médicaments remboursables (moyenne pondérée des trois taux de remboursement possibles : 40, 70 et 100%). On peut donc considérer que c'est la sécurité sociale qui "achète" les médicaments remboursables et est ainsi le client principal des entreprises.

Le marché est segmenté de façon stricte suivant les classes thérapeutiques (voir annexe 2). Peu de médicaments sont réellement concurrents, et dans ce cas la concurrence s'exerce uniquement au niveau du prescripteur ; la promotion se fait essentiellement par les visiteurs médicaux allant voir personnellement les médecins un à un. Chaque visite revient en moyenne à 150 F pour l'entreprise, soit au total en moyenne 17% du chiffre d'affaires. Le système de distribution ne joue aucun rôle régulateur : le pharmacien étant rémunéré au pourcentage (32,44%) a au contraire tendance à privilégier les produits les plus chers. De même, au niveau du malade, les produits onéreux sont, dans certaines limites, préférés ; on leur prête volontiers une plus grande efficacité ! Plus un médicament est cher, mieux il se vend...

Le marché du médicament est international par nature, il répond à un besoin objectif des populations. Des raisons éthiques évidentes font qu'il n'est pas possible d'empêcher l'accès à une innovation thérapeutique, qui, du moins dans les pays industrialisés, ne connaît donc pas de frontières.

En 1980, le marché pharmaceutique mondial est estimé à 70 milliards de dollars (prévisions : 150 milliards \$ en 1990, 270 en 2 000 pour le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP))(1). Les principaux marchés sont les USA et le Japon qui représentent à eux seuls 40% du marché mondial, puis l'Europe de l'Ouest (25% au total), avec en premières places la RFA (6,6%) et la France (5%) (voir annexe 2).

 1Un certain nombre de définitions sont regroupées en annexe 1.

Pour une classe thérapeutique donnée, le marché est fixe et prévisible, sauf débordement de prescription (un antidépresseur à la place d'un fortifiant par exemple), et se répartit entre firmes de différentes nationalités. Seule une réelle innovation thérapeutique permet l'élargissement du marché. (Le vaccin contre l'hépatite B par exemple).

1.1.4.- Des investissements de recherche et développement considérables

L'innovation est une nécessité vitale pour l'industrie du médicament. Les conséquences thérapeutiques d'une réelle innovation sont telles que le produit correspondant accède inéluctablement à l'ensemble des pays industrialisés. Des positions acquises peuvent ainsi être remises en cause très brutalement. De plus, le souci croissant de sécurité rend de plus en plus difficile la mise sur le marché d'un médicament. Les entreprises sont ainsi amenées à investir des moyens considérables et en constante augmentation dans la recherche (13% du C.A en 1984 contre 3,5% pour l'ensemble de l'industrie, au troisième rang après l'aéronautique et l'électronique (source SNIP, voir annexe 4). Les budgets de recherche et développement croissent en valeur absolue de plus de 20% par an, une part croissante du chiffre d'affaires est donc investie en recherche, et malgré cela, le nombre d'innovations, estimé par le nombre de nouvelles molécules actives ayant abouti à un médicament, diminue en France de 80 environ en 1970 à 50 en 1980. (Voir annexe 3). L'innovation est donc de plus en plus difficile. La concurrence entre les laboratoires joue essentiellement au niveau de la recherche.

L'innovation doit être relayée par la capacité à mener le développement à une échelle internationale, et notamment d'effectuer les expérimentations cliniques requises de façon spécifique par chaque pays. Les travaux sont longs et très coûteux. La part consacrée au développement proprement dit représente environ 50% des budgets de Recherche et Développement. Le coût d'un médicament, (obtenu en divisant brutalement un budget de recherche par le nombre de molécules trouvées !), est estimé entre 100 et 600 MF, jusqu'à 1 milliard de francs pour un anticancéreux.

Les temps de développement sont devenus très longs : 10 à 12 ans en moyenne. Les chiffres sont à comparer avec le temps de protection des brevets : 20 ans en France. L'industriel qui a investi des sommes considérables, dispose donc de moins de 10 ans pour retrouver son investissement.

Les investissements sont risqués : sur 10 000 molécules synthétisées, 20 passent le stade du développement, 1 seule devient un médicament après tri à l'aveugle. Après commercialisation, il suffit d'un cas d'accident pour que le médicament soit retiré du marché, accident qui devient presque inévitable lorsqu'une molécule originale est largement diffusée. L'aspirine, de nos jours, n'obtiendrait sans doute pas une AMM ...

1.1.5 - Une expansion internationale

L'importance des investissements de R et D impose de les rentabiliser à l'échelle mondiale, la France ne représentant que 5% du marché (annexe 2), les laboratoires, même de petite taille, sont donc contraints d'exporter pour assurer leur développement.

De cette analyse très grossière des conditions d'existence d'un laboratoire pharmaceutique, il ressort que quelles que soient sa taille et sa nationalité, son développement est conditionné par sa capacité à exporter et innover. Comment se situe la pharmacie française dans ce contexte ?

1.2. - LA PHARMACIE FRANCAISE : SON APPARENTE BONNE SANTE EST-ELLE REMISE EN CAUSE PAR LES COMPARAISONS INTERNATIONALES ?

Un récent slogan publicitaire en faveur de la pharmacie française présentait celle-ci comme "un des grands talents de la France" (4ème producteur mondial, 3ème exportateur, 2ème découvreur). De plus, avec son taux de croissance de 12% en 1984 et sa rentabilité de 1,5% (résultat net/CA), les économistes français en font un secteur privilégié. Mais le SNIP affirme néanmoins son inquiétude devant l'affaiblissement de la profession.

Nous allons essayer de voir ce qu'il en est, au moyen des indicateurs macro-économiques couramment utilisés : l'excédent de la balance commerciale globale des médicaments, les budgets de recherche et développement et les innovations qu'ils permettent de réaliser, les investissements, la rentabilité de ce secteur; Nous en profiterons pour relativiser ces chiffres par des comparaisons internationales

.../...

De telles comparaisons sont moins aisées qu'il n'y paraît. La définition d'un médicament n'est pas la même dans tous les pays, ainsi que celle d'un laboratoire pharmaceutique. De plus certains pays ne font de statistiques que sur les comptes consolidés des entreprises (Suisse) alors que d'autres ne consolident pas les comptes. Enfin, la notion de rentabilité estimée par le bénéfice net divisé par le chiffre d'affaires, dépend du mode de comptabilité et varie donc d'un pays à l'autre.

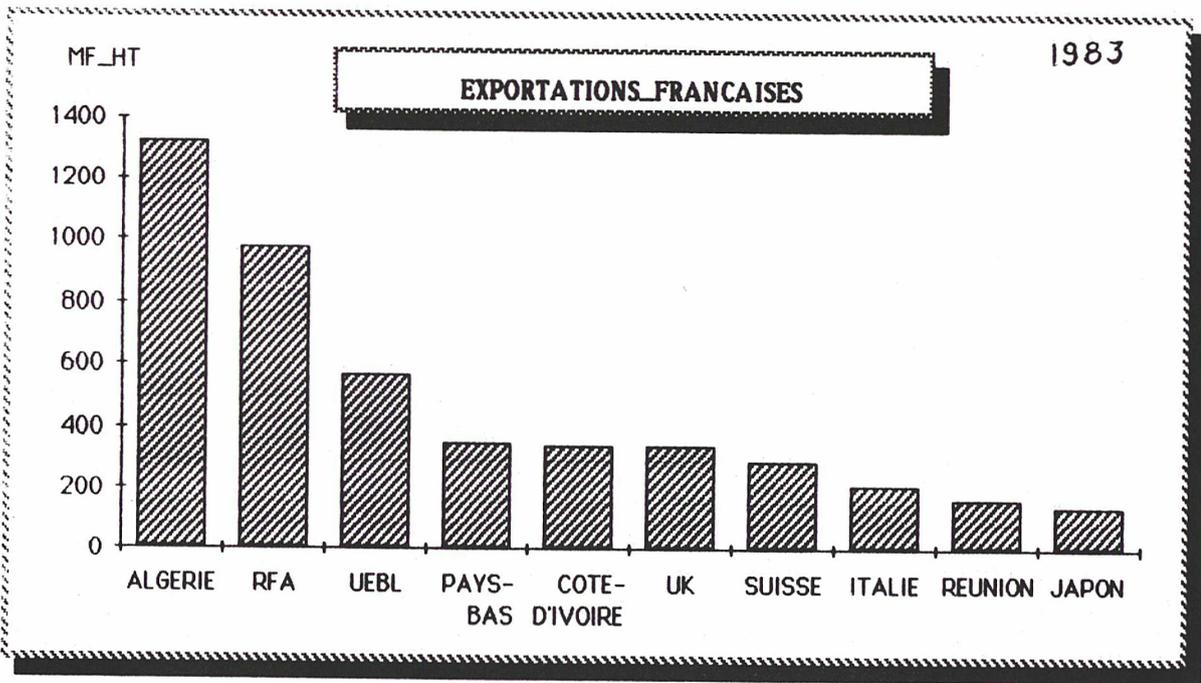
1.2.1. - Les exportations : La France est-elle réellement au 3ème rang ?

On distingue généralement en pharmacie trois types de biens pouvant être exportés ou importés : les produits pharmaceutiques finis, les produits intermédiaires (en particulier les matières actives), et les licences. Le volume des échanges pour les premiers est assez facile à déterminer, mais pour les matières actives, les chiffres dont nous disposons sont à considérer comme des estimations. Voici deux raisons :

- lorsqu'un produit chimique est exporté, on ne peut pas toujours savoir s'il servira en pharmacie et encore moins s'il sera incorporé à un médicament à usage humain plutôt que vétérinaire ;
- un produit ne rentrera dans les statistiques douanières que si plusieurs firmes le fabriquent. Or de nombreux produits sont encore protégés par des brevets ou fabriqués par une seule firme et sont donc regroupés. La méthode de calcul actuellement adoptée par l'administration pour estimer les exportations de matières actives utilise les comptes des douanes françaises en prenant une part arbitraire de certains de ses postes, ex. : 65% du poste n° 2935991 "Autres composés hétérocycliques à hétéroatomes d'azote exclusivement".

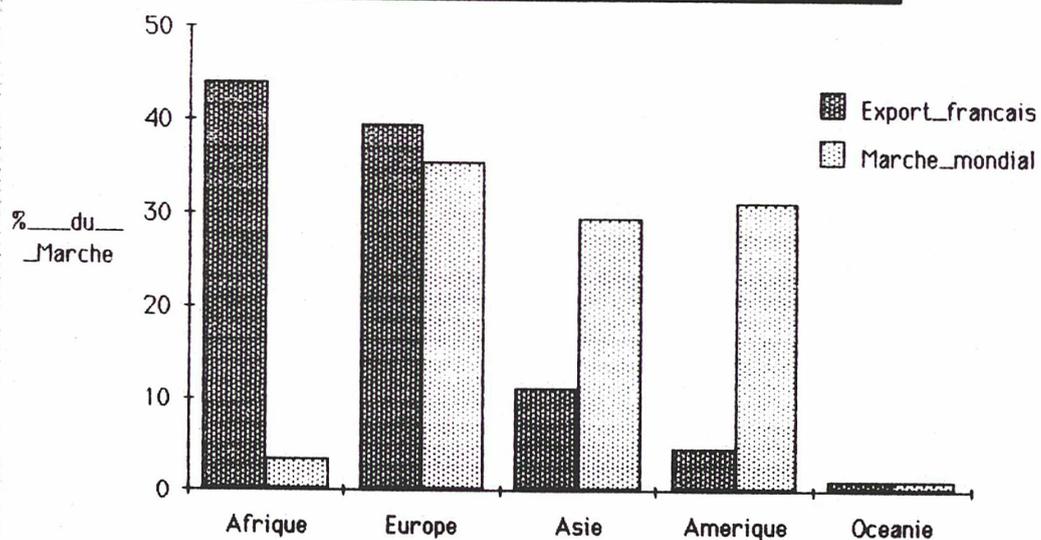
Etudions d'abord les échanges de produits finis (voir annexe 5 pour tous les chiffres de ce §).

On observe que la France occupe la troisième place en valeur absolue avant les USA et la Suisse, après la RFA et le Royaume Uni. Ces exportations représentent 19% de la production. Ces chiffres sont très encourageants. Cependant, si on y regarde de plus près, on remarque que :



Exportations_Francaises

1983



- 1) Seulement 56% de la production faite sur le sol français est réalisée par des firmes à capitaux français, 44% par des filiales de sociétés étrangères.
- 2) La structure des exportations françaises n'est guère prometteuse. Plus de 40% sont exportés vers l'Afrique, dont plus du tiers à destination de l'Algérie. Ne s'agit-il pas d'exportations franco-françaises ? De plus, nous verrons par la suite que le marché algérien est très peu rémunérateur. L'Amérique ne représente que 5% des exportations (USA : 0,4% contre 31% du marché mondial du médicament). Les résultats au Japon sont moins médiocres (environ 4% vers 16% du marché). Les entreprises sont donc très peu implantées sur les marchés rémunérateurs. Elles en sont bien conscientes, mais, nous le verrons, la tâche est difficile.
- 3) Exporter des médicaments est souvent délicat du fait des réglementations spécifiques et des habitudes de chaque pays, et beaucoup de firmes, en particulier américaines, préfèrent implanter des filiales à l'étranger, ce qui diminue d'autant leurs exportations de produits finis. Or, il y a peu de filiales françaises à l'étranger.

Les échanges de principe actif sont par contre déficitaires. Non seulement de nombreux laboratoires étrangers importent des matières actives, pour terminer la fabrication du médicament en France, mais aussi des firmes françaises importent des produits naturels végétaux ou animaux non produits en France.

Pour les licences et brevets, le taux de couverture n'est que de 80%. La France est surtout déficitaire vis-à-vis des USA et de la Suisse. Un tel chiffre doit être manipulé avec la plus grande prudence. En effet, il peut y avoir deux causes antinomiques pour un achat de licence : premièrement une carence de la recherche ; deuxièmement une opération de management qui permet de gagner beaucoup d'argent aux dépens de la société qui a vendu sa licence parce qu'elle n'a pas pu l'exploiter directement. Etre déficitaire en licences peut donc traduire aussi bien une carence qu'un atout.

En conclusion, nous voyons que les chiffres des exportations françaises ne sont bons qu'en apparence, mais traduisent des exportations mal positionnées, une mauvaise implantation de filiales à l'étranger, et masquent un déficit important en matières actives.

.../...

1.2.2. - Recherche et Développement

L'industrie pharmaceutique, pour pouvoir mettre sur le marché de nouveaux produits, est obligée d'investir des sommes très importantes en recherche et développement. En effet, 12,5% du chiffre d'affaires ont été consacrés à la recherche en 1982, et ces investissements augmentent de plus de 20% par an depuis cinq ans.

Ces pourcentages sont tout-à-fait similaires à ceux rencontrés à l'étranger. Cependant, en niveau absolu, la France est loin derrière les USA, la RFA, le Japon et la Grande-Bretagne (annexe 4).

Entre autres deux enquêtes récentes (annexe 3) cherchent à évaluer le potentiel d'innovation français.

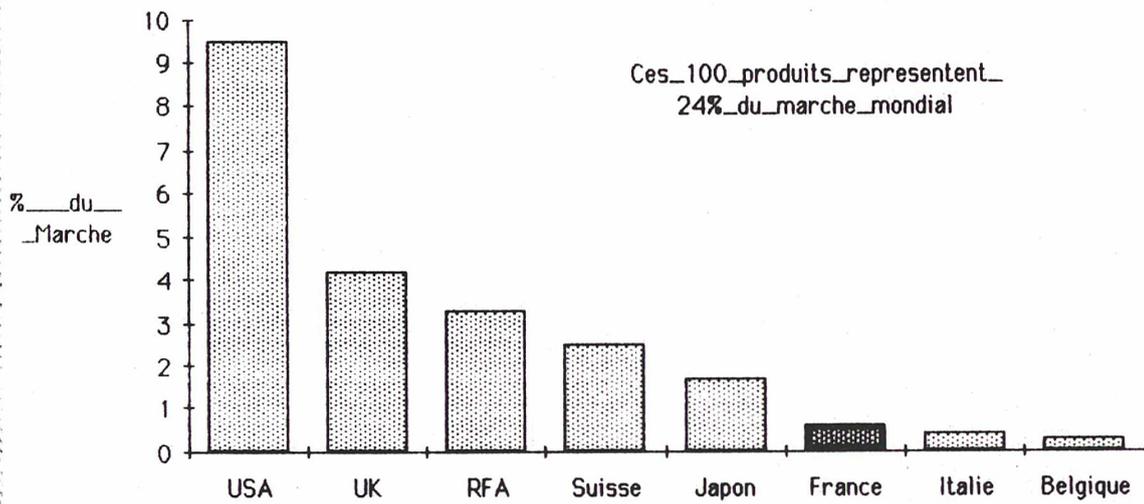
La première compte le nombre de nouvelles substances actives ayant abouti à un médicament commercialisé. La France qui était au deuxième rang des découvreurs mondiaux sur la période 1961-1980 n'est plus qu'au cinquième rang sur la période 1975-1980. Cependant un des problèmes majeurs d'une telle étude est de savoir à quel pays attribuer ROUSSEL-UCLAF. 54,5% des parts de ce laboratoire d'origine française ont été rachetées en 1972 par HOECHST (RFA) et l'Etat français ne possède plus actuellement 40% de ROUSSEL-UCLAF. La recherche de ce laboratoire est toujours effectuée en France, et en attribuant cette entreprise à la France, celle-ci remonte au troisième rang sur la période 1975-1980 derrière les USA et la RFA. Il faut noter que l'enquête effectuée est d'origine allemande. Sur la période 1975-1980, ROUSSEL a découvert plus de cinq molécules, ce qui montre qu'en fait la France n'est pas derrière l'Italie et le Japon, mais à leur niveau. De plus les différences entre pays sont de quelques molécules, donc peu significatives. La dégradation de la recherche française selon le critère des nouvelles molécules n'est pas aussi alarmante que cette étude pouvait le laisser croire, mais il n'en reste pas moins que d'autres pays tels l'Italie et le Japon sont capables à l'heure actuelle de faire aussi bien que la France.

La deuxième étude effectuée par la Direction du Trésor évalue le nombre de molécules en développement dans les grands groupes internationaux. ROUSSEL occupe la 9ème place, RHONE-POULENC la 20ème et SANOFI la 31ème, alors que la France est le quatrième producteur mondial derrière les USA, le Japon, et la RFA. Cependant, si l'on rapporte le nombre de molécules en développement au chiffre d'affaires, ces trois firmes tiennent une excellente place : simplement les groupes français ne sont pas de la taille de ceux des USA

Les 100 Produits Leaders

1983

Ces 100 produits representent
24% du marche mondial



**Nouveaux principes actifs mis sur le marché mondial
de 1965 à Mars 1982.**

(Les 6 pays de commercialisation considérés sont:
USA, Japon, UK, France, RFA, Italie)

Pays découvreur	nombre de molécules commercialisées sur au moins 4 pays	nombre de molécules commercialisées sur les 6 pays
USA	89.5	25.5
UK	24.5	9.5
Suisse	18	4
Japon	16	4
RFA	16	3
France	15	1
Belgique	9	1
Italie	8	3
Danemark	4	1

Source: à partir de New Drug Analysis, Europe, Japon, USA, Volumes 1 à 11, 1967 à 1981
Micromedex INC. Division de Haen.

Ces deux enquêtes montrent donc que la France garde un potentiel de niveau international, bien que d'autres pays aient acquis un potentiel d'innovation équivalent (RFA, Japon, Italie) en amenant la France après la RFA, au niveau du Japon et de l'Italie. Rien n'indique donc un déclin de la recherche française, mais ce discours arrange tout le monde - industriels, SNIP, ministères - et permet d'attirer l'attention sur ce secteur.

La France découvre de nouvelles molécules, mais le médicament français est peu consommé à l'étranger. Certains en concluent que c'est un problème de qualité.

En effet, la part des produits français sur les 100 produits leaders au niveau mondial n'est que de 2,5% (voir annexe 3). Cependant, sur ce genre d'étude, l'aspect qualité des produits trouvés est indissociable du manque de dynamisme à l'étranger des industriels français dans leur ensemble.

Une enquête américaine montre bien que si la France sait trouver de nouvelles substances actives, elle ne sait pas suffisamment les introduire sur les marchés étrangers porteurs (UK, USA, Japon, RFA, Italie) (voir annexe 3). Lorsque l'on observe les molécules lancées sur 6 marchés porteurs (USA, Japon, France, UK, RFA, Italie) de 1965 à 1982, on constate que la France a placé 15 molécules sur 4 marchés ou moins, chiffre semblable à celui de la Suisse, de la RFA et du Japon. Or seules des molécules de qualité peuvent être lancées dans ces pays leaders : la qualité des 15 molécules françaises ne peut donc être mise en doute. Pourtant une seule de ces 15 molécules françaises a été introduite sur les 6 marchés à la fois, alors que la RFA en a lancé 3, la Suisse 4 et la Japon 4. (Voir annexe 3).

Ce n'est donc pas la qualité du médicament qui est en cause mais les insuffisances des exportations vers les marchés étrangers porteurs.

1.2.3. - Les investissements

Les normes de fabrication sont devenues de plus en plus draconiennes. Ce sont actuellement les normes américaines GMP (Good Manufacturing Practices) qui sont le but à atteindre. Pour cela, il faut effectuer des investissements particulièrement lourds, que les industriels français ont omis de commencer dans les années 1975. Une étude de la Dafsa montre que :

.../...

- en France et en Italie l'industrie pharmaceutique représente 20% du chiffre d'affaires de l'industrie chimique, mais seulement 10% des investissements de ce secteur ;

- en RFA, Grande-Bretagne et au Danemark par contre, elle représente 10% du chiffre d'affaires de la chimie et 20% des investissements.

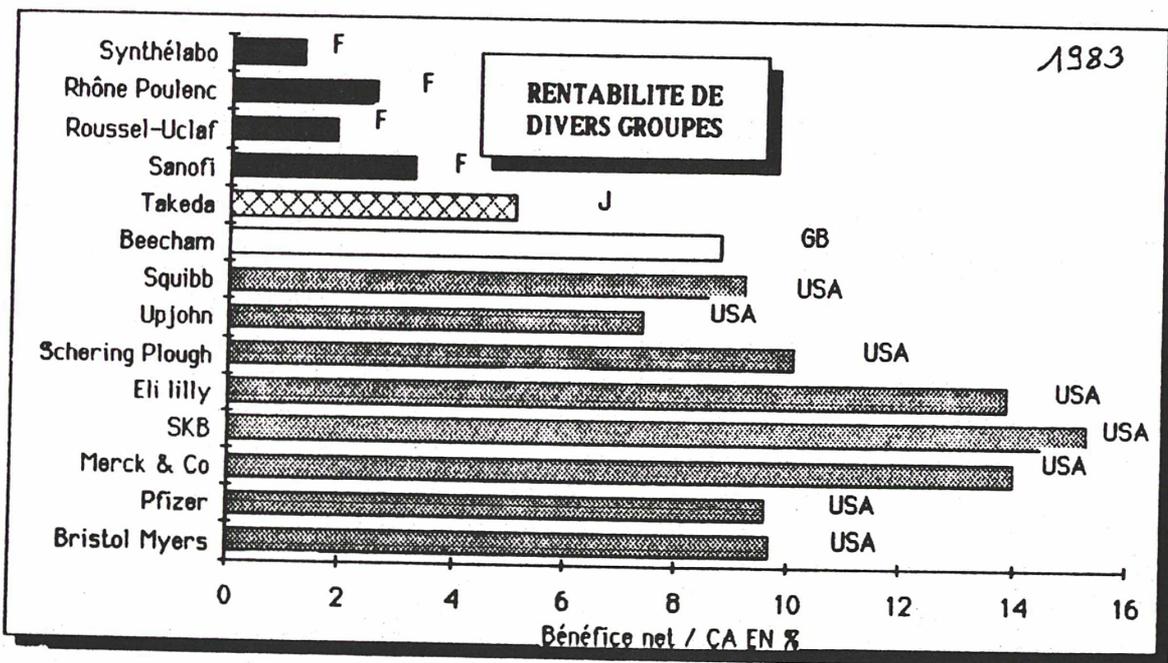
Cela illustre bien l'attitude française qui est restée très longtemps repliée sur elle-même sans prendre en compte la dimension internationale du médicament. Actuellement, environ 50% du parc industriel n'est pas aux normes GMP. Il faut cependant ajouter qu'à présent, la profession est bien consciente de cette situation internationale et le taux de croissance annuel des investissements avoisine 30%.

1.2.4 - La rentabilité des groupes français

La croissance en 1984 du chiffre d'affaires de la pharmacie a été de 12% et malgré cela la rentabilité des groupes français est faible, comparée à celle de divers groupes étrangers (annexe 6).

Les sociétés associées (chimie, brevet, exportation, holding, ...) qui n'ont pas en général le statut de laboratoire pharmaceutique ne sont pas comptabilisées dans les statistiques de l'annexe 6.

Cependant, juger de la santé d'une entreprise pharmaceutique est délicat : en effet, environ 12% du chiffre d'affaires correspond à la R et D, ainsi qu'environ 17% à la promotion des produits (visite médicale avant tout). Ainsi, à court terme, une entreprise qui réduit son effort de R et D verra ses résultats augmenter d'une part car cela diminue ses charges, d'autre part car elle pourra accentuer son effort de publicité et donc développer ses ventes. Clairement cette entreprise se condamne à long terme. On constate que cette politique à court terme est pratiquée par des laboratoires désireux de se vendre, car l'acheteur s'intéresse surtout à la force de vente et au capital commercial de l'entreprise. C'est ainsi que s'éclaire un adage du Ministère de l'Industrie : "si les bénéfices sont faibles, l'entreprise pharmaceutique va mal, s'ils sont hauts, le laboratoire cherche à se revendre à des étrangers : dans les deux cas il y a des problèmes". Pour évaluer l'état d'un laboratoire, il faut étudier, outre sa santé financière, sa recherche et ses investissements commerciaux à l'étranger.



Source: Rapports d'activité

Les indicateurs que nous venons d'étudier éclairent pourquoi pour les ministères, la pharmacie est un secteur sans problèmes tant par la croissance de son chiffre d'affaires et par sa participation à la balance commerciale française que par sa recherche. Néanmoins certains craignent son déclin prochain, en particulier le SNIP. Il nous semble pourtant que les problèmes ne sont pas là où on les voit habituellement - la recherche - mais plutôt au niveau d'un mauvais positionnement des exportations.

1.3. - UNE CAUSE MAJEURE QUE L'ON ARRIVE A OUBLIER : LES PRIX

Une cause majeure des problèmes de financement des entreprises est le prix des médicaments actuellement déterminé par les Pouvoirs publics.

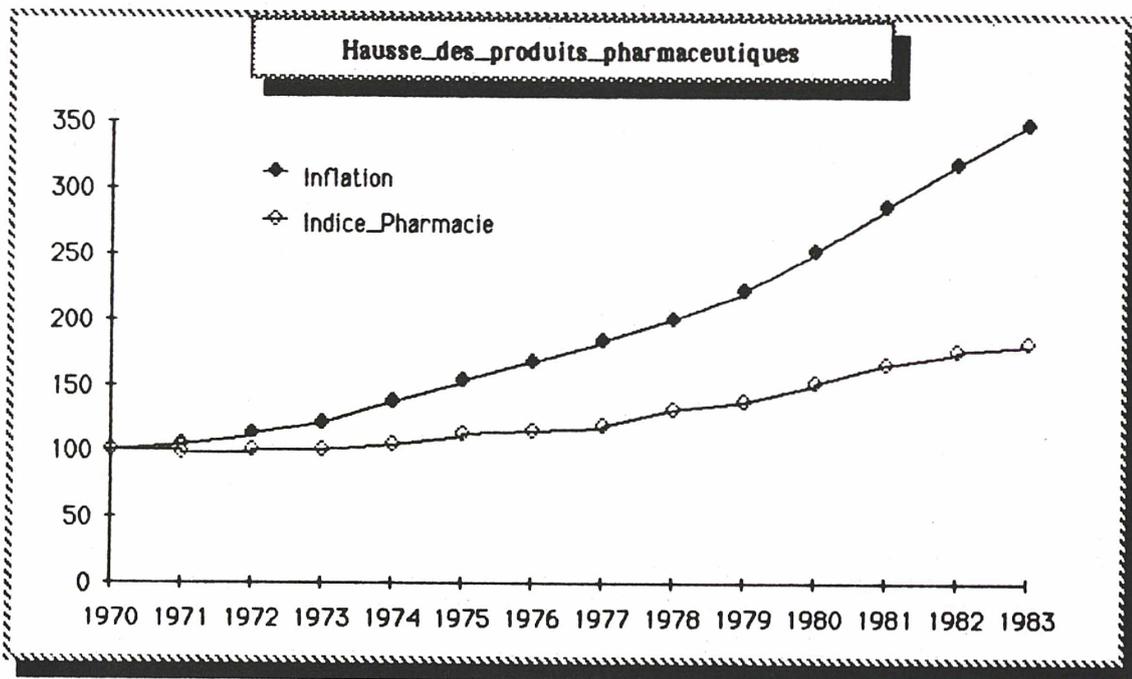
- Les prix français sont parmi les plus bas des pays industrialisés : voici quelques exemples (produits de SANOFI en F/g de produit actif)

	<u>FRANCE</u>	<u>USA</u>	<u>JAPON</u>	<u>RFA</u>	<u>SUISSE</u>	<u>UK</u>
Tranxène	70	340	90	250	204	--
Depakine	4,7	9,7	11	6,7	9,6	5,8
Ticlid	26	-	52	41	-	-
Cordarone	9	-	-	32	17	19.

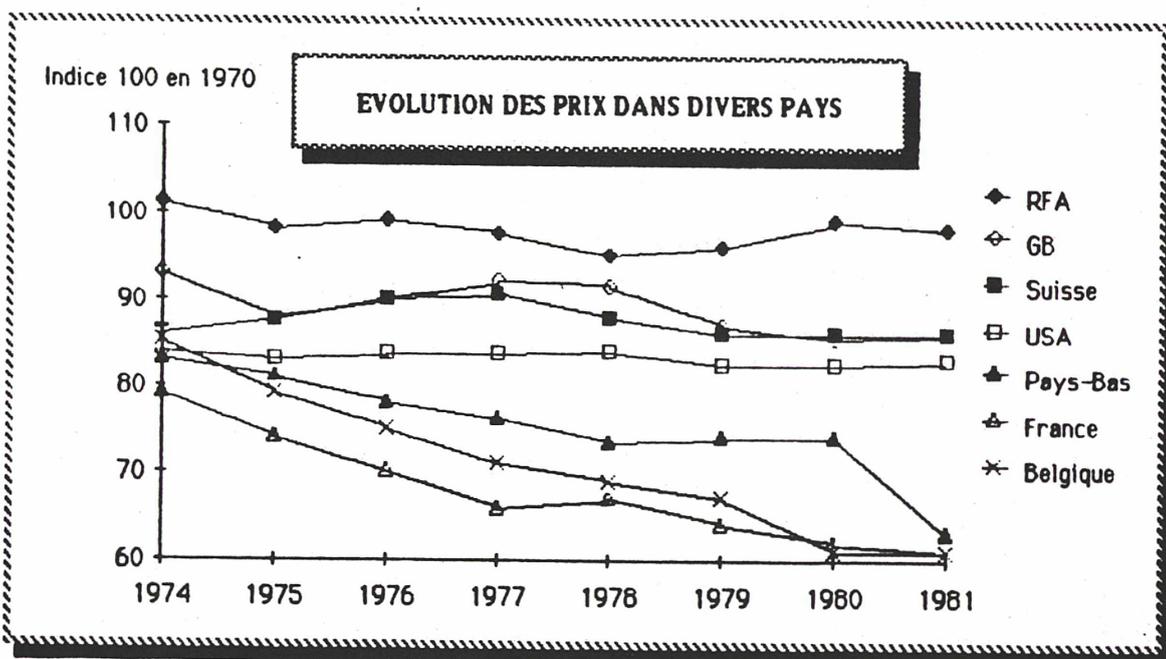
En septembre 1981, la moyenne des prix sous forme d'indice de 12 produits majeurs donnait le résultat suivant (source IMS, septembre 81, annexe 8) :

France-----	100,
UK-----	135,
RFA-----	189,
USA-----	196,
Japon-----	222,

Il n'y a guère que l'Italie et la Belgique à avoir des prix encore plus bas en Europe !



Source : SNIP



Source : Ministère de l'Economie et des Finances

- L'évolution comparée des prix des produits pharmaceutiques ne fait que renforcer ce paradoxe : La France ayant déjà les prix les plus bas continue d'accentuer ces différences, en particulier vis-à-vis de l'Allemagne et des USA (annexe 8).
- Enfin, les augmentations des prix autorisées par l'administration ne permettent pas de rattraper l'inflation, (annexe 8). Malgré les gains de productivité observés, les marges associées à un produit sont laminées au cours du temps

Les trois raisons - prix relatifs, évolution relative, évolution des prix par rapport à l'inflation - permettent d'expliquer la rentabilité faible des entreprises qui vendent plus de 90% de leur production au prix français (car les groupes exportent peu vers les pays à prix fort) ainsi que la faiblesse des firmes françaises vis-à-vis de leurs concurrents étrangers qui amortissent leurs frais de recherche sur des marchés plus rémunérateurs que la France.

Les divers partenaires de la pharmacie (industriels - ministères - syndicats) sont tous conscients du problème posé par les prix français. Cependant, comme le système de sécurité sociale, ne répercute les contraintes de son budget que sur les industriels (et en aucun cas sur les médecins qui ont une liberté totale de prescription), les prix pharmaceutiques continuent de baisser (en tenant compte de l'inflation). Dans ce contexte, on peut se demander comment pourra naître une communauté européenne du médicament, avec la libre circulation de ces derniers ! Nous sommes en présence de deux positions inconciliables dans le système actuel : la survie à long terme de l'industrie pharmaceutique avec une harmonisation des prix, au moins au niveau de l'Europe, et les comptes de la sécurité sociale à court terme.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les bas prix français n'ont pas permis de réaliser des économies sensibles pour la Sécurité Sociale : la croissance des dépenses pharmaceutiques entre 1970 et 1980 est au même niveau que la RFA (7,5%) loin devant le Royaume Uni (5,5%) et les USA (4,5%). De plus, les dépenses pharmaceutiques par tête sont parmi les plus élevées en 1980 :

Allemagne	77 \$
France	69 \$
USA	46 \$
UK	30 \$.

Ainsi le bas prix des médicaments français s'accompagne-t-il d'une très forte consommation ce qui ne va pas vers un meilleur niveau de santé publique : il semble que la proportion de maladies iatrogènes (= dues au médicaments) devienne préoccupante.

Actuellement, la modification du système de fixation des prix des médicaments n'intéresse plus personne au niveau des ministères : toutes les notes étudiant la pharmacie en parlent, mais il s'agit plus d'une routine que d'une argumentation convaincante, et l'on en arrive à oublier que l'un des enjeux de la fixation des prix du médicament est précisément la survie de l'industrie pharmaceutique française dans son ensemble. Bien que très critique sur le système actuel, le SNIP ne propose pas non plus de projet suffisamment approfondi.

1.4. - UN ENJEU A LONG TERME : LA POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE

Quel peut être l'intérêt d'avoir une industrie pharmaceutique française ?

- Les Français et les médecins qui les soignent voudront pouvoir bénéficier des meilleurs médicaments. Or une politique de contrôle des prix ne peut être crédible et assurer un approvisionnement en médicaments de qualité que si elle s'appuie sur une industrie nationale importante, qui elle n'est pas en mesure d'exercer un chantage sous la forme d'un refus de vente, car il y va de sa propre survie.
- Les Pouvoirs Publics cherchent à mener une politique volontariste en matière de qualité du médicament. Là encore sans industrie française, la qualité du médicament sera imposée par l'extérieur.

- L'industrie pharmaceutique est en plus un secteur stratégique qui oblige à avoir des approvisionnements réguliers et sûrs. Une rupture de stocks serait en France parfaitement inadmissible. Sans industrie pharmaceutique, on se trouve ainsi devant le dilemme suivant : avoir des médicaments de qualité aux cours mondiaux ou chercher les prix les plus bas au détriment d'un approvisionnement par les meilleures spécialités du moment.
- Enfin, nous avons vu que la France sait concevoir des médicaments de qualité. Pourquoi se priverait-on de rentabiliser au niveau mondial ces innovations ?

Imaginons un scénario pessimiste dans le cas où les prix français seraient insuffisamment revalorisés pour des raisons d'équilibre à court terme du budget de la Sécurité Sociale.

En premier lieu, on pourra observer des problèmes de financement des entreprises, qui pour rester dans la course au niveau de la R et D et de l'export (ce qui est délicat spécialement en pharmacie, comme nous le verrons par la suite) n'arriveront pas à dégager suffisamment de ressources propres pour se financer. Voyant que leur position n'est plus tenable, les entreprises chercheront à se vendre, et pour allécher le client feront un assainissement de leur comptes en diminuant fortement leur R et D.

Les entreprises vendues deviendront alors des pied-à-terre pour distribuer des médicaments en France et perdront leur véritable fonction de laboratoire. Comment se fera la fixation du prix des médicaments ? En fonction des prix pratiqués à l'étranger, notablement plus élevés !

Ainsi donc, avec ce scénario certes simpliste, la qualité des médicaments sera imposée par l'extérieur et leurs prix seront au niveau mondial, surtout pour les produits brevetés de grande innovation, ce que les politiques actuelles cherchent précisément à éviter. La politique que les Pouvoirs publics pourront mener sera passive et non plus active comme aujourd'hui. En effet, seul un pays producteur peut avoir une politique volontariste en matière de santé publique.

Conclusions

Nous venons de voir d'un point de vue macroéconomique que les problèmes de l'industrie pharmaceutique ne sont pas au niveau de la recherche. Les industriels savent trouver de nouvelles molécules et mettre au point des médicaments de qualité. Des carences existent par contre au niveau des exportations, qui bien qu'importantes en valeur absolue sont positionnées sur des marchés peu rémunérateurs tels l'Afrique. L'implantation de filiales françaises à l'étranger est aussi très faible.

Nous avons vu que deux points clés de l'industrie pharmaceutique sont la capacité d'innover et d'exporter. Nous chercherons donc selon ces deux principaux critères quels sont les laboratoires qui mettent la pharmacie française au niveau international. Cette question, loin d'être académique, cache à l'heure actuelle un réel enjeu. Nous venons de voir que le secteur pharmaceutique pose des problèmes. De plus, les grands groupes français ne sont pas à la taille de leurs homologues internationaux. Il serait alors logique de penser que la remise à niveau de la pharmacie française passe par sa concentration autour des grands groupes nationalisés français.

La réussite d'une vingtaine d'entreprises petites et moyennes performantes, entre autres les laboratoires SERVIER (plus fort taux de croissance mondial) permet de douter de la nécessité d'une concentration de l'industrie pharmaceutique. Afin d'y voir un peu plus clair, nous avons cherché à étudier plus précisément le tissu industriel français en particulier pour évaluer la place des PME et leurs possibilités d'avenir.

II - QUELS LABORATOIRES METTENT LA PHARMACIE FRANCAISE AU NIVEAU INTERNATIONAL ?

L'enjeu est d'importance : en effet la réponse à cette question conditionne l'attitude des pouvoirs publics qui sont le client quasi unique des laboratoires pharmaceutiques et décident donc de fait de leur vie ou de leur mort.

2.1. - DESCRIPTION DU TISSU INDUSTRIEL FRANCAIS

On observe entre 1950 et 1975 la diminution du nombre d'entreprises pharmaceutiques : 970 en 1950, 347 en 1975 (annexe 7).

Cependant, depuis 1975, ce nombre reste stable : les entreprises ne ferment plus, mais elles se font racheter par d'autres firmes, et on observe pratiquement aucune création.

Le chiffre d'affaires réalisé par les principales entreprises (et non groupes) croît au même rythme que le marché : Il n'y a donc pas concentration vers le haut du chiffre d'affaires sur certaines entreprises.

Par contre, si l'on observe les groupes, cette concentration se manifeste, surtout au niveau des 5 premiers :

	<u>1970</u>	<u>1975</u>	<u>1980</u>	<u>1982</u>
5 premiers groupes				
nb d'entreprises	20	25	31	38
% du CA	28,6	27,8	30,1	32,5
5 groupes suivants				
nb d'entreprises	10	11	12	13
% du CA	10,5	12,0	12,2	12,6

Ces groupes croissent par absorption d'entreprises.

A l'heure actuelle on observe en France :

- trois groupes nationalisés, les plus importants par leur chiffre d'affaires :

RHONE-POULENC : 7,7 GF de CA, employant 15 000 personnes¹.

ROUSSEL-UCLAF : 5,6 GF de CA, employant 10 000 personnes.

Ce groupe était à capitaux français majoritaires jusqu'au rachat en 1972 de 54% du capital par HOECHST. Cependant, 40% du capital est détenu par l'Etat français. Comme nous l'avons déjà dit, malgré ses capitaux étrangers, ce groupe mène une politique largement indépendante en France, ce qui le fait compter parmi les laboratoires français dans toutes les études des ministères que nous avons pu consulter.

SANOFI : 4,8 GF de CA, employant 13 000 personnes.

Puis viennent une série d'entreprises dites de taille moyenne : chiffre d'affaires > 100 MF. Parmi celle-ci se détachent les groupes SERVIER et SYNTHELABO, dont le CA approche 2 GF.

Enfin nous trouvons environ 130 petits laboratoires représentant 7 à 8% du chiffre d'affaires de la profession, mais employant 12% de l'effectif de la pharmacie. Leur chiffre d'affaires est inférieur à 100 MF en 1984

2.2. - LA REPONSE DES PROTAGONISTES

2.2.1 - La position des trois grands groupes français

Portons notre attention sur le discours actuellement soutenu par les trois grands laboratoires nationalisés (RHONE-POULENC, SANOFI et ROUSSEL-UCLAF) pour remettre la pharmacie française au niveau international. Ces trois grands groupes disent représenter 22% du marché français, 56% de l'effort de R et D, 55% des exportations.

1

(1) pharmacie humaine

.../...

On pourrait construire un plaidoyer en leur faveur de la façon suivante :

La capacité d'innovation des 3 laboratoires nationalisés, estimée par le budget de recherche est supérieure à la moyenne française, ainsi que leurs exportations. Ce sont donc ces 3 laboratoires qui assurent la qualité de la pharmacie française, et il faut leur donner les moyens de rester dans la compétition internationale vis-à-vis des grands laboratoires étrangers. Or, si l'on observe la taille des divers grands laboratoires étrangers (voir annexe 7), on voit que les trois plus grands laboratoires français n'occupent que la 18ème (RHONE-POULENC), la 32ème (ROUSSEL-UCLAF) et la 33ème place (SANOFI). Il faut donc favoriser la croissance des trois grands et accélérer le processus de concentration de l'industrie entamé dès les années 50, en leur assurant en priorité un prix de vente supérieur à ce qu'il est à présent, quitte à ce que les crédits restants ne soient pas suffisants pour satisfaire les plus petits laboratoires et donc à provoquer leur disparition.

Plus les entreprises sont grandes, plus les facteurs d'échelle peuvent jouer. Cependant, ce n'est pas tant au niveau de la production qu'au niveau du développement et de la promotion du produit (rentabilisation d'un réseau de visiteurs médicaux couvrant tout le territoire, mise en place d'antennes à l'étranger pour permettre l'enregistrement et l'exportation de médicaments). Ainsi un grand groupe, par intégration verticale, peut devenir indépendant de sous-traitants, par exemple pour la réalisation d'expertises lors du développement du produit. De plus les trois grands seront les seuls à avoir certaines gammes de médicaments, ce qui facilitera le dialogue et le service après vente auprès du médecin.

2.2.2 - Que pensent les ministères ?

Le ministère de finances (DGCC) soutient globalement le discours des trois grands. De plus la concentration de l'industrie pharmaceutique a l'avantage de laisser peu d'interlocuteurs et de simplifier ainsi sa tâche.

Le point de vue de la DPHM est beaucoup plus nuancé :

Comme les sommes nécessaires au développement d'un produit sont de plus en plus considérables - on parle actuellement de 10 ans et 500 MF pour une molécule au niveau mondial -, seules des entreprises de taille suffisante pourront se permettre de tels investissements. Les trois grands représentent donc une bonne source de nouveaux produits, développés avec tous les tests requis, tests qui garantissent la qualité du médicament de demain, mais certaines entreprises de taille moyenne sont suffisamment performantes pour apporter les mêmes garanties.

De plus on connaît les aléas rencontrés lors de la vie d'un produit. Il peut être retiré du marché au bout d'un an de commercialisation, car il présente des effets secondaires imprévisibles graves (cas du Nerfactor des Laboratoires Beaufour, une innovation majeure ayant provoqué des troubles hépatiques). Un médicament peut être retiré bien plus tard, comme le bismuth après plusieurs dizaines d'années de commercialisation. Enfin, lors du développement, un produit peut être éliminé lors d'un essai de toxicité ou de tératogénicité ... Ceci montre qu'à tout moment un produit majeur peut être retiré du marché, et seules certaines entreprises sont aptes à se redresser après un tel revers.

Le Ministère de l'Industrie n'est pas de cet avis :

Sa mission est de développer le tissu industriel français dans son ensemble. Or il semble bien qu'il existe des PME dynamiques : le succès de SERVIER est un exemple éclatant dont nos trois grands nationalisés semblent incapables. C'est pourquoi, ce ministère seul doute des arguments avancés auparavant. De plus les trois grands ne réalisent que 22% du CA de la pharmacie en France, contre 30% pour les PME. Mais peut-être un tel chiffre ne veut-il rien dire. Si les PME ne vendent que des produits anciens ou sans intérêt, leur avenir est limité. Il faut pour faire la part des choses, savoir quelles entreprises commercialisent de nouveaux médicaments et s'ils sont issus de leur propre recherche.

2.3. - LES ATOUS DES PETITS ET MOYENS LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN MATIERE DE RECHERCHE

Le terme de PML recouvre des réalités fort différentes, depuis l'annexe d'une officine n'employant que quelques personnes jusqu'à l'entreprise de 2 milliards de F. de chiffre d'affaires. Par commodité, nous qualifierons de moyens les laboratoires dont le chiffre d'affaires 1984 est supérieur à 100 MF et de petits ceux dont le chiffre d'affaires est inférieur, soit 130 entreprises environ. Nous n'avons pas tenu compte des annexes d'officine.

Ainsi que nous l'avons développé en première partie, un laboratoire pharmaceutique est condamné à exporter ou à innover s'il veut éviter de disparaître ou d'être racheté. Quels sont les points faibles et les atouts des PML face aux problèmes de recherche et d'internationalisation du développement des médicaments ?

2.3.1. - L'origine de nouveaux produits

Nous avons cherché à trouver sur la période 1979-1984 quels laboratoires commercialisaient et lesquels trouvaient de nouveaux médicaments. Comme aucun critère objectif ne permet de définir les innovations thérapeutiques (et encore moins les innovations majeures), nous nous sommes limités aux produits commercialisés dont au moins un principe actif ne se trouvait dans aucun médicament vendu en France.

La nationalité des laboratoires commercialisant ces produits se répartit comme suit :

	<u>Nombre de molécules</u>		
- France	60	38%	dont 35, soit 22% pour des PME
- USA	50	32%	
- RFA	11,5	7%	
- Suisse	11,5	7%	
- UK	11	7%	
- Pays-Bas	7	4,5%	
- autres	7	4,5%	
	-----	-----	
Total :	158	100 %	

(Source : articles de C. SANTINI dans le Moniteur des pharmaciens et des laboratoires).

.../...

Ce tableau illustre la part importante des filiales de groupes américains en France.

Sur 60 molécules commercialisées, 35 le sont par des PME. Nous avons cherché qui avait déposé les brevets de ces produits, tâche délicate, à laquelle nous n'apportons que des réponses partielles :

	Commercia- lisation	brevet déposé par le labora- toire	brevet d'un autre labora- toire
	-----	-----	-----
trois grands laboratoires	25	11	6
PME françaises	38	8	7

Les résultats montrent que seulement environ la moitié des molécules ont pu être attribuées faute de temps et de budget. Cependant, le nombre de 8 molécules trouvées par des PME contre 11 pour les grands laboratoires est un nombre suffisant pour montrer que la recherche des PME ne sert pas seulement à faire des copies de produits existants ou des modifications mineures : elle est capable de trouver de nouveaux produits et de les développer puis de les commercialiser.

D'autre part, les PME ne commercialisent pas que des produits mineurs : sur les 20 médicaments les plus vendus en France, 9 le sont par des PME contre 3 par les grands (annexe 7).

2.3.2. - La recherche est-elle chère ?

Nous avons donc constaté qu'un nombre non négligeable des innovations thérapeutiques françaises entre 1979 et 1984 provient des PME. Or le coût d'une nouvelle molécule est estimé au minimum à 100 MF, ce qui devrait réserver les innovations aux entreprises de plus d'un milliard de chiffre d'affaires. L'étude d'une vingtaine d'entreprises et de leurs centres de recherche et les dossiers que possède la Direction des Industries Chimiques, Textiles et Diverses sur chaque laboratoire nous a permis de dégager quelques atouts des PME et d'explicitier ce paradoxe apparent.

.../...

L'indicateur global du coût de la R et D est totalement inadapté. Il convient en effet de séparer les problèmes posés par la recherche de ceux du développement proprement dit, sur lesquels nous reviendrons en 2.4.

Le coût d'une molécule dépend du type de recherche dont elle est issue. Avoir une idée ne coûte pas cher. Par contre un centre de recherche qui synthétise des milliers de molécules avant de les sélectionner par screening aveugle peut engloutir des sommes considérables pour peu ou pas de résultats.

L'atout d'un petit centre de recherche réside dans sa spécialisation. Les PME peuvent s'offrir des équipes de niveau international mais sur un sujet pointu.

- Nous avons étudié entre autres le laboratoire **GUERBET** (CA 1984 292 MF, 550 personnes) spécialisé dans les produits de contraste, n° 3 mondial avec 15% du marché. Le centre de recherche emploie 95 personnes avec un budget de 22,8 millions. Ils sont focalisés sur un petit créneau (0,3% du marché de la pharmacie) qui a l'avantage de ne pas poser de problèmes d'efficacité thérapeutique. Ils ont su suivre les progrès technologiques (R.M.N. par exemple). La plupart des produits qui ont permis le développement de l'entreprise ainsi que ceux dont dépend son expansion sont issus du laboratoire.

- **NATIVELLE** est un deuxième exemple de laboratoire hautement spécialisé dans le cardiovasculaire (antiarythmique et cardiotonique) dont l'équipe de recherche est à un niveau international malgré de faibles moyens (24 chercheurs, un budget de 6,8 MF pour un chiffre d'affaires de 98 MF en 1982) et sa création récente (1972). Cette entreprise a trois molécules prometteuses issue de sa recherche par l'exploitation d'une idée astucieuse, l'étude d'une série chimique originale, délaissée dans les publications. Par contre, les problèmes financiers de **NATIVELLE** en freinent le développement. Ce même laboratoire vient de sortir une amélioration galénique primée par la revue "Prescrire" et qui intéresse les Américains.

- La recherche galénique est en règle générale un créneau d'accès plus facile pour les PME car demandant moins de moyens. Ainsi, l'expansion du groupe **UPSA** s'est faite à partir de la maîtrise des effervescents. Il se diversifie maintenant dans les biotechnologies (Interféron).

- Par contre, certains créneaux très coûteux (anticancéreux par exemple) semblent réservés aux grandes entreprises.

.../...

2.3.3. - L'évolution des méthodes de recherche

Les PML sont capables d'innover, de gérer des centres de recherches de niveau international dans des domaines intéressants. En sera-t-il de même demain ? Les experts s'accordent pour penser que la révolution apportée par la biologie moléculaire il y a 20 ans sort maintenant des laboratoires fondamentalistes pour intéresser le médicament.

Jusqu'à présent, la grande industrie a développé une stratégie tous azimuts où l'on synthétisait un grand nombre de molécules par des moyens souvent très coûteux pour cribler jusqu'à ce qu'une parmi dix mille molécules sorte comme candidate intéressante. Actuellement, une meilleure connaissance des processus biologiques de base, de la biologie cellulaire, des récepteurs de membrane et de leurs structures moléculaires permet de réduire le tâtonnement et d'orienter la recherche vers certaines familles moléculaires présumées actives. Par exemple, une bonne connaissance du mode de reproduction de certains virus permet de définir des inhibiteurs spécifiques.

S'il est clair que le moteur de la recherche pharmaceutique n'est plus seulement la chimie mais la biologie, il est néanmoins difficile d'aboutir rapidement à la conception rationnelle des médicaments.

L'innovation dans le domaine pharmaceutique va demander de plus en plus de réflexion fondée sur la pharmacologie moléculaire mais moins de moyens. Les PML ne sont donc pas exclues d'avance de ce tournant thérapeutique. Par contre, les techniques de pointe comme le génie génétique demandent actuellement un investissement énorme et risqué : c'est toute une nouvelle toxicologie qu'il faut inventer. Des phénomènes tel que le SIDA ont mis l'accent sur les risques inhérents aux préparations d'origine biologique. Il faut s'attendre à ce que les administrations (FDA) exigent des contrôles aussi nombreux que coûteux. Néanmoins, ce domaine semble appelé à un fort développement dont les PME ne seront pas nécessairement exclues. Certaines se positionnent déjà : UPSA avec l'interféron, BEAUFOUR dans le domaine des peptides.

.../...

Ce nouveau type de recherche pharmaceutique entraîne un renouveau des relations avec la recherche publique. En effet, le screening aveugle fait appel à des techniques répétitives et ne nécessite guère de recherche de base que pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse en chimie organique et extractive. Par contre, le point de départ d'un cycle d'innovation peut être la découverte par la recherche fondamentale d'une cible biologique susceptible d'être impliquée dans un mécanisme physiologique ou pathologique. La synthèse de molécules dont la structure peut être choisie en fonction de celle de la cible n'intervient que dans un second temps. Il faut donc qu'un échange d'informations suffisant entre recherche publique et industriels permette à ces derniers de prendre le relais pour aboutir au médicament. Les PME, qui emploient peu de chercheurs, ne sont-elles pas défavorisées dans ce nouveau type de course à l'innovation ?

2.3.4. - Les PME ne sont pas exclues des collaborations entre recherches privées et publiques

Un moyen efficace d'abaisser les frais de recherche d'un médicament est de savoir tirer parti des laboratoires publics : Universités, CNRS (Centre National de la Recherche scientifique), INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), IPF (Institut Pasteur Fondation). Certains pensent que seuls les gros centres de R et D savent à quelles portes frapper. Nous avons constaté bien au contraire que la plupart des scientifiques des PME utilisent efficacement les moyens du public et qu'inversement les chercheurs fondamentalistes les considèrent comme des interlocuteurs parfaitement valables.

Des instances administratives ont été mises en place au sein du CNRS et de l'INSERM et d'IPF pour faciliter les contacts avec les entreprises, sous réserve qu'elles respectent certaines conditions :

- l'industriel doit participer aux risques inhérents à toute recherche ;
- l'industriel doit apporter des compétences ou des idées pour intéresser le scientifique.

Quelques exemples :

- avec le département chimie du CNRS, création d'un groupement scientifique avec deux PME: FOURNIER-DIJON et CHAUVIN-BLACHE ;

.../...

- le financement de thèses n'est pas réservé aux grosses entreprises, de même que les bourses de formation qui préparent des ingénieurs pour l'industrie ;
- à l'INSERM, la mission de valorisation économique et sociale a permis de formaliser beaucoup de contacts avec les industriels : 180 collaborations dont la moitié dans le domaine du médicament, des prestations de recherche, conseils, expertises, licences ... Les petits laboratoires ne sont pas exclus, ils sous-traitent les recherches jusqu' au niveau où ils peuvent les reprendre. L'industriel participe seulement au surcoût, mais doit apporter des compétences. L'INSERM a fait beaucoup d'efforts pour faire connaître ses 250 laboratoires aux industriels (publication d'un annuaire).

Les efforts des deux organismes publics de recherche concernés (CNRS et INSERM) sont payants. La mentalité des chercheurs évolue nettement : il n'est plus aussi mal considéré de travailler pour l'industrie dans un laboratoire public et les industriels l'ont senti et en tirent parti. Par contre, le transfert d'hommes dans un sens ou dans l'autre est beaucoup plus limité, ce handicap de la recherche française est déploré par les deux parties.

Au-delà de ces échanges formalisés, les relations entre scientifiques et industriels sont souvent une affaire de personnes et ne passent pas par les instances administratives. Les chercheurs des PME très spécialisées connaissent de toute évidence très bien les laboratoires publics travaillant sur les mêmes thèmes. Le transfert d'information et de technologie passe encore avant tout par des relations amicales.

Nous avons vu l'exemple du Laboratoire BOUCARD (20 MF) de CA) qui a su intéresser plusieurs équipes de l'INSERM et de l'Université aux propriétés de son produit (le LACTEOL) et espère ainsi isoler le principe actif et sortir une deuxième génération d'antidiarrhéiques. C'est le seul espoir de développement pour cette petite entreprise qui ne peut pas s'offrir de chercheurs. Dans ce cas encore, le succès des échanges avec le public tient au dynamisme du Directeur qui a su frapper aux bonnes portes.

Une entreprise de taille supérieure comme le laboratoire D.O.M.S. (CA d'environ 100 MF) a engagé un "Directeur des recherches" chargé d'explorer la recherche publique.

.../...

La plupart des industriels que nous avons rencontrés ont paru très satisfaits des relations avec la recherche publique, ceci quelle que soit la taille de ces PME. C'est un moyen peu cher d'effectuer des recherches, et en l'absence de compétition entre les deux partenaires, des liens durables peuvent se nouer. Par contre, les relations semblent plus difficiles avec les centres de recherches des grands groupes, qui semblent parfois mépriser le travail réalisé dans le public: sans doute considèrent-ils que leur recherche est autosuffisante.

2.3.5. - Les collaborations entre recherches privées

Au niveau recherche, les collaborations entre industriels paraissent pratiquement impossibles. Les enjeux sont trop importants et les succès trop aléatoires. Comment partager les résultats d'un centre de recherche quand les rares molécules intéressantes n'ont qu'une faible probabilité de franchir les différentes phases du développement ?

Une petite entreprise peut essayer de tirer parti des molécules trouvées et délaissées par un gros centre de recherche qui ne peut assurer le développement de toutes ses découvertes intéressantes. Mais un tel achat de produit pose des problèmes : il est souvent difficile de le faire admettre aux chercheurs. De plus, ce n'est réalisable que dans un domaine où le petit laboratoire possède des compétences suffisantes.

2.3.6. - Le handicap des bas prix français

Le bas niveau de prix des médicaments français laisse aux industriels des marges nettement plus faibles que celles de leurs principaux concurrents. Ce handicap ne s'est que peu reporté sur les budgets de R et D, sans doute parce que les industriels sont très conscients de l'enjeu que représente la recherche. Beaucoup d'entreprises ont néanmoins été contraintes de réorganiser leurs centres de recherche en réduisant le nombre d'axes étudiés. Une plus grande spécialisation est en général un atout. Ce point-clé de la pharmacie reste fragile : il est toujours tentant pour une entreprise en difficulté de baisser un budget de R et D, les conséquences d'un tel choix seront très lointaines.

.../...

Le niveau de prix des produits anciens est trop peu rémunérateur pour qu'une entreprise puisse aujourd'hui dégager des marges suffisantes pour créer un centre de recherche, comme cela a été le cas jusqu'aux années 70 pour des entreprises comme NATIVELLE ou JOUVEINAL. Il n'y a pratiquement aucune création d'entreprise dans le secteur pharmacie, et donc aucun renouvellement de la pépinière que présente les PME. Quelles en seront les conséquences lointaines ?

En conclusion de cette étude sur la recherche, nous pouvons affirmer que les PME savent non seulement chercher mais trouver. Contrairement aux idées reçues, leur petitesse est dans ce domaine un atout. Un effort important de R et D n'entraîne en effet pas automatiquement un nombre très supérieur d'innovations. Les grands centres ont tendance à se refermer sur eux-mêmes, et l'accroissement de taille semble avoir pour conséquence une moindre capacité à prendre des risques donc une recherche moins poussée. De gros moyens sont certes nécessaires dans certains domaines, mais dans d'autres, mieux vaut une petite équipe, souple, dynamique, ouverte sur de nombreux contacts extérieurs d'ou peuvent jaillir les bonnes idées.

2.4. - LE DEVELOPPEMENT : PARTAGER LES COUTS ET LES RISQUES

Si les atouts des PME sont très clairs dans le domaine de la recherche, il n'en est pas de même au niveau du développement dont le coût tant au niveau français qu'international est très lourd.

2.4.1. - La naissance d'un médicament : une succession d'étapes longues et coûteuses

Les molécules issues de la recherche vont subir de nombreuses études pour déterminer celles qui présentent un rapport efficacité/innocuité intéressant. On considère qu'en moyenne sur 20 molécules testées, une seule deviendra un médicament.

. **Etudes galéniques** : recherche de la meilleure formulation du médicament (stabilité, excipients) et mise au point des procédés de fabrication industrielle.

. **Etudes analytiques** : évaluer la pureté du principe actif.

. **Expérimentations animales** : pour évaluer l'efficacité et la tolérance du médicament, des études rigoureuses de toxicologie et de pharmacologie sont effectuées chez diverses espèces animales. Ces travaux sont longs (jusqu'à six mois pour une toxicité chronique, deux ans pour une étude de cancérogénicité) et très coûteux : de 1 MF pour une toxicité à 6-7 MF pour une cancérogenèse. Ces chiffres étant à multiplier par le nombre de molécules choisies au départ, le coût total est rapidement prohibitif pour une PME. Néanmoins, cette somme est très variable suivant le type de médicament et les marchés envisagés. Les exigences de la FDA américaine sont nettement supérieures à celles de la CEE par exemple.

. **Etudes cliniques** : elles débutent en moyenne quatre ans après la synthèse chimique, une fois les dossiers toxicologiques et pharmacologiques complets. Ces études comportent 4 phases dans tous les pays :

- phase I : détermination des doses actives et de la tolérance sur volontaires sains ;

- phase II : vérification de l'effet thérapeutique sur un petit nombre de malades ;

- phase III : étude de l'efficacité et de la tolérance sur des effectifs plus importants sous forme d'essais contrôlés (méthode du double aveugle). C'est à ce stade que se décide la commercialisation. Les travaux sont réunis dans le dossier de demande d'enregistrement déposé auprès des autorités sanitaires.

- phase IV : Elle se situe après la commercialisation et permet de déterminer les conséquences de l'utilisation du médicament sur une population importante et hétérogène. Le risque de retrait du marché n'est pas négligeable.

L'ensemble de ces étapes s'étale sur une dizaine d'années. Le coût total est très variable, estimé en général à 300 - 500 MF. Dans le cas particulier des produits de contraste du Laboratoire GUERBET, un dossier français est évalué à 100 MF, un dossier international à 150 - 200 MF, mais il ne se pose pas de problèmes d'efficacité thérapeutique. Par contre, un dossier d'anticancéreux peut atteindre le milliard de francs. Plus le médicament est nouveau et plus son développement est cher.

Heureusement, pour des produits moins exceptionnels mais de bonne qualité, les dépenses engagées sont nettement moindres.

.../...

Un dossier international - c'est-à-dire au niveau américain - revient beaucoup plus cher qu'un dossier français : il faut faire faire des études plus nombreuses et par un centre accepté par la FDA, c'est-à-dire anglo-saxon en général ! De plus, les phases cliniques doivent avoir lieu obligatoirement sur place et porter la signature d'au moins un grand médecin américain de renommée mondiale. Ce n'est qu'après plusieurs années de prospection aux USA que de tels contacts peuvent être noués. Le problème des études sur place se pose aussi au Japon.

La plupart des études sont sous-traitées par l'industriel, certaines auprès des organismes publics (pharmacocinétique par exemple), d'autres auprès d'instituts spécialisés. Un centre de toxicologie répondant aux normes GLP représente un investissement de l'ordre de 50 MF et n'est donc à la portée que d'entreprises importantes.

2.4.2. - Associer plusieurs PME pour diminuer les coûts du développement ?

Plusieurs PME peuvent-elles s'associer pour créer des structures communes et diminuer les coûts de développement ? Un institut de toxicologie par exemple. Les expertises toxicologiques sont en effet largement sous-traitées mais à l'étranger, ce qui entraîne un surcoût pour les laboratoires et une fuite de devises non négligeable. Les PME ne peuvent s'appuyer sur les grandes entreprises françaises. Leurs centres existants en France sont trop chargés pour prendre des sous-traitances. Une tentative de ce type effectuée par SANOFI s'est heurtée de plus à des problèmes de planification (difficile de faire passer des études extérieures avant les siennes !). Certains des industriels que nous avons rencontrés préfèrent avoir la liberté de s'adresser à n'importe quel institut afin de diminuer les délais, plutôt que d'être contraints par le planning de l'institut auquel ils sont associés. De plus, le problème d'un institut français est d'acquérir une crédibilité suffisante pour être reconnu par la FDA. Les centres anglo-saxons ont 20 ans d'expérience qui manquent en France. La formation de spécialistes en anatomopathologie par exemple est très insuffisante.

A notre connaissance, le seul essai réalisé en France est le centre de toxicologie de MISEREY sous forme d'un GIE, qui a en définitive été repris par ROUSSEL-UCLAF. Cet échec est apparemment dû à des problèmes administratifs et financiers et de mise aux normes internationales, mais c'était devenu une grosse affaire à laquelle participaient les trois grands laboratoires. Il faut sans doute qu'une telle association se limite à quelques entreprises de même taille.

.../...

2.4.3. - Trouver un partenaire pour partager les coûts et les risques

Les entreprises françaises sont souvent doublement pénalisées par la cession de licences à une firme étrangère :

- les redevances de licence sont en général faibles comparées aux bénéfices réalisés par l'entreprise étrangère,
- le laboratoire français ne peut pas s'implanter dans le pays concerné tant que dure l'accord de licence.

La stratégie habituellement préférée par les industriels est de s'associer avec un partenaire, en général étranger, afin d'assurer le développement international d'un projet ; certains cherchent un partenaire dès qu'une molécule semble prometteuse pour la co-développer, d'autres attendent la phase 3 (le projet ayant 70 à 80 % de chances d'aboutir) et cherchent alors un partenaire pour réaliser des études cliniques à l'étranger (USA et JAPON). Les termes du contrat sont très variables : partage des marchés, fourniture de matières premières, de réseaux commerciaux... La difficulté semble être de trouver un partenaire intéressé, si possible une entreprise de même taille. Il est en particulier difficile à une PME d'avoir une crédibilité suffisante au niveau international.

Nous détaillerons cet aspect du développement international à propos de l'exportation, les deux problèmes étant intimement liés.

2.4.4 - D'autres stratégies ouvertes aux PME

Certains laboratoires rachètent des produits au niveau de l'AMM, afin de compléter leur gamme ou de rentabiliser leur réseau de visiteurs médicaux.

La recherche galénique permet d'importantes améliorations thérapeutiques (formes retard diminuant le nombre de prises, remplacement d'une forme injectable par des comprimés, etc...). De nouveaux produits sont ainsi mis sur le marché avec un coût de développement minime.

Certains développent des molécules issues de la recherche universitaire.

.../...

2.5 - UNE EXPANSION INTERNATIONALE EST-ELLE ENCORE PERMISE AUX PME ?

Nous avons détaillé en première partie pourquoi et comment le marché français n'offre que des perspectives limitées aux industriels du médicament. L'essor des entreprises pharmaceutiques implique leur développement international, développement nettement insuffisant en ce qui concerne les trois grands groupes français, tant au niveau exportations qu'implantations à l'étranger. Qu'en est-il des PME ? A première vue, exporter semble cher et difficile, surtout vers les principaux marchés que sont les Etats-Unis et le Japon (40 % du marché mondial).

2.5.1 - La diversité des problèmes : 3 types de marchés

Les problèmes auxquels se heurtent les exportateurs sont très différents selon que les pays envisagés possèdent ou non une industrie pharmaceutique nationale et selon les degrés d'exigence des autorités sanitaires :

. Les pays en voie de développement

Ce sont des marchés potentiellement immenses mais peu rémunérateurs. Pour l'exportateur, c'est une somme de cas particuliers à résoudre. Pour les entreprises françaises, les relations sont facilitées avec les pays d'Afrique. Mais l'Algérie, par exemple, pratique une politique d'appel d'offres et la concurrence jouant fortement, les prix sont bas. C'est un débouché important (17 % des exportations en valeur) mais fragile, tant à cause de la concurrence des pays de l'Est sur les génériques que des problèmes politiques. Le Maroc par contre demande une fabrication sur place. En Arabie, il faut 7 ans pour faire enregistrer l'entreprise avant de procéder par vente directe. Pour les Emirats arabes, il faut passer par un agent qui loue un réseau commercial, etc...

Ces quelques exemples montrent qu'il faut beaucoup de ténacité et de souplesse pour s'adapter à chacun de ces petits marchés : étiquetages et présentations variés, habitudes locales plus ou moins officielles. Cette forme d'exportation plutôt artisanale convient tout-à-fait à nombre de PME dynamiques : en effet, une seule personne suffit souvent pour s'implanter sur ce genre de marché.

.../...

. Les pays européens

Les exigences des autorités sanitaires des états membres de la CEE sont équivalentes et une procédure d'obtention d'AMM européenne a été mise en place. Par contre, les problèmes se posent au niveau prix et commercialisation. En RFA, par exemple, il est très difficile de réunir suffisamment de visiteurs médicaux.

Le meilleur système semble être la création de filiales, à condition d'avoir suffisamment de produits pour les rentabiliser. La plupart des entreprises de taille moyenne ont des filiales dans les principaux pays de la CEE. Par contre, les entreprises trop petites doivent se contenter de donner leurs produits en licence.

. Les Etats-Unis et le Japon

Ces deux pays ont une industrie nationale puissante. Les autorités sanitaires sont très exigeantes : c'est la FDA qui fixe les normes internationales.

Les dirigeants des PME sont très conscients de l'importance de ces deux marchés (40 % du marché mondial) et en particulier de la nécessité d'aller très tôt au Japon où les délais sont très longs (jusqu'à 10 ans pour licencier un produit). Mais ils sont contraints de passer par un intermédiaire. Seules les plus grandes entreprises peuvent créer des filiales directement. Par contre, diverses associations sont possibles. Au Japon, quelques PME peuvent s'unir pour payer un cadre qui les représente localement. Les frais de démarchage peuvent être partagés avec une entreprise complémentaire plutôt que concurrente (matériel médical, spécialisations différentes, etc...).

Dans les pays industrialisés, la concurrence joue avant tout sur la qualité du produit, première condition pour trouver un partenaire et obtenir un enregistrement. Très peu de produits français (8) sont déjà enregistrés et commercialisés aux Etats-Unis.

.../...

2.5.2 - Concevoir un produit international

La première condition pour exporter est de posséder un produit de dimension internationale. Certains médicaments comme les fortifiants ou certaines présentations comme les ampoules buvables sont en effet typiquement français. Les caractéristiques de consommation sont très différentes dans des pays apparemment similaires, sans que l'on puisse toujours en expliquer clairement les raisons. De plus, certains excipients utilisés en France ne sont pas acceptés à l'étranger (fécula de pomme de terre par exemple !).

Le développement international d'un produit doit être conçu dès le départ : les études toxicologiques par exemple sont sous-traitées directement à un centre de niveau international. La mise de fonds initiale est ainsi plus lourde.

Certains pays - dont les USA et le Japon - exigent que des études cliniques soient réalisées sur leur territoire avant d'autoriser la mise sur le marché d'un médicament. Le ticket d'entrée sur ces marchés importants est donc très cher. Il est de plus très difficile de s'introduire dans le réseau hospitalier, de se faire admettre des cliniciens étrangers. Il faut s'appuyer sur un partenaire local ou nouer un réseau de relations progressivement (exemple du groupe BEAUFOUR-IPSEM qui n'exporte pas encore vers les USA mais y possède un centre de recherche).

Dernière condition, mais non la moins coûteuse : exporter vers les USA implique d'avoir un outil de production aux normes internationales GMP, (Good Manufacturing Practices ou PBF en français). Ceci représente un investissement énorme pour une PME. Il est d'ailleurs souvent moins cher de refaire une usine neuve plutôt que d'améliorer l'ancienne. Les GMP comportent en effet en plus du suivi administratif rigoureux de chaque lot de fabrication des contraintes sévères de propreté : pas de faux-plafonds, surfaces entièrement lisses donc sans carrelages, machines facilement nettoyables, sans angles ni soudures, systèmes de surpression protégeant les zones propres avec sas d'entrée, etc... Une solution envisageable est de sous-traiter la production. Mais la sous-traitance qui implique souvent un moindre contrôle n'est pas une pratique courante de cette profession, sauf au niveau du conditionnement final.

L'investissement de départ pour conquérir des marchés tels que les Etats-Unis ou le Japon est considérable. Sont-ils pour autant fermés aux PME ? Nous avons étudié quelques cas montrant qu'il leur était possible d'avancer très progressivement dans cette voie.

.../...

2.5.3. - Quelques exemples de stratégies de PME à l'exportation

. D.O.M.S. : une forme d'artisanat.

Cette entreprise d'environ 100 MF de CA n'est pas spécialisée et réalise 5 % de son chiffre d'affaires à l'export en 1983, en particulier sur des petits marchés qui n'intéressent pas les plus grandes entreprises (par exemple à MANILLE où il faut vendre en Gallons et non en litres). Elle prospecte des marchés nouveaux comme la Chine. "Le directeur de l'exportation doit être marié avec une valise et avoir une âme de pionnier".

. GUERBET (CA de 292 MF en 1984) : tirer parti de la spécialisation.

Un très bon dossier de niveau international permet à cette firme de placer son produit dans de nombreux pays (Europe, Amérique latine, Moyen-Orient, Afrique, Japon en 1987). 45% du CA 1984 est réalisé à l'export. Il n'y a pas besoin d'être un géant pour mondialiser un produit.

. SERVIER : réussite exceptionnelle : un chiffre d'affaires de 2 milliards de francs dont 50% à l'export dans 118 pays avec 80 filiales.

Ce laboratoire a choisi une politique de présence mondiale aussi bien sur les petits marchés de pays pauvres qu'au Japon ou aux USA où il vend deux spécialités sur les huit médicaments français existants sur ce marché. La multiplication des clients amortit les coûts et éparpille les risques.

Il faut néanmoins remarquer que le prix moyen des produits SERVIER est trois fois supérieur à la moyenne des PME. Ceci explique en partie le succès de la stratégie de ce laboratoire.

2.5.4. - Un exemple d'utilisation des réseaux commerciaux d'un grand laboratoire par de petites entreprises

Nous avons vu qu'il n'existe pas d'associations privées pour faire de la recherche, mais que pour le développement, cela était possible, surtout entre un laboratoire français et un partenaire étranger. Nous allons examiner à présent une association privée, PHARMESSOR, dont le but est d'utiliser les compétences d'une grande entreprise - ROUSSEL-UCLAF - pour permettre à de petits laboratoires de s'implanter sur des marchés étrangers.

.../...

PHARMESSOR a été fondé en 1982 et compte 8 petits laboratoires français en plus de ROUSSEL. Dans une première phase, ROUSSEL sert à déterminer les produits ayant une chance de mondialisation et les marchés possibles. Des spécialistes de ROUSSEL cherchent alors la présentation la mieux adaptée au marché, ainsi que les dossiers nécessaires à l'enregistrement du produit. En effet, de nombreux produits intéressants ne sont commercialisés qu'en France, et de plus leur présentation est typiquement française - exemple : ampoule buvable -et cette dernière doit être entièrement repensée (voir le § 2.3.3.2). Une fois le produit enregistré, la commercialisation se fait par la filiale étrangère de ROUSSEL-UCLAF semblant la plus adéquate.

Le financement des dossiers en vue de l'enregistrement des produits, à la charge du petit laboratoire, peut se faire par le biais de conventions avec l'Etat (voir plus loin § 3.5.2.) et de fait 4 des petits laboratoires ont déjà pu bénéficier de telles hausses. Les quatre autres conventions sont à l'étude.

Si l'intérêt de PHARMESSOR est clair pour les petits laboratoires concernés, ROUSSEL y trouve son compte soit par le biais de royalties, soit par la fourniture de matières actives payées par le petit laboratoire, soit par l'utilisation de chaînes de ROUSSEL ... Bref, toutes les combinaisons sont envisageables, et déterminées au cas par cas.

Malgré la jeunesse de cette association, déjà une réalisation est inscrite à son palmarès : un produit est actuellement effectivement commercialisé. Deux autres sont en bonne voie.

Quel avenir peut-on espérer d'une telle association ? Il semble qu'aujourd'hui sa taille soit optimale, mais on pourrait envisager que les laboratoires qui la composent changent au cours du temps.

PHARMESSOR montre que des collaborations privées en vue de l'exportation de produits pharmaceutiques sont possibles entre des laboratoires ne se faisant pas concurrence, et l'utilisation du "know-how" d'une grande entreprise ainsi que de ses réseaux commerciaux est alors d'un précieux secours.

.../...

2.5.5. - Le problème des prix

La faiblesse du prix du médicament n'est un atout à l'exportation que sur les marchés par appel d'offre comme l'Algérie donc peu rémunérateurs.

En règle générale, les prix français sont un gros handicap. De nombreux pays prennent le prix français pour référence. Ce ne sont pas les principaux marchés mondiaux mais par contre ceux où la France exporte le plus : Afrique, Egypte, Liban, Syrie, Asie du Sud-Est et même l'Italie et les Pays-Bas. Les prix sont libres dans les principaux marchés que sont les USA, le Japon et la RFA, mais, sauf pour cette dernière, la France y est très peu présente.

Cette référence au prix français empêche la réalisation de marges suffisantes. Elle influe aussi sur le volume des ventes. Les intermédiaires commerciaux sont rémunérés au pourcentage et vont donc favoriser les produits les plus chers. Et même au niveau du consommateur final, la concurrence joue à l'envers, du moins dans les pays industrialisés.

Le faible niveau des prix français est donc très handicapant pour les industriels, même en dehors de l'hexagone. Il faut d'ailleurs remarquer que nos principaux concurrents appartiennent aux pays dont les prix sont les plus hauts : USA, RFA, Suisse, Grande-Bretagne et Japon.

2.6. - PRODUIRE PAR PETITES SERIES : UNE NECESSITE EN PHARMACIE

Le marché du médicament comporte beaucoup de petites séries pour des maladies rares ou des malades particuliers (nourrissons par exemple) dont la fabrication n'intéresse pas les grandes entreprises. Certaines PME tirent parti de ce type de créneau. De même, certaines productions très spécialisées et spécifiques comme l'homéopathie leur sont réservées. Toute la production d'origine biologique était l'apanage des PME jusqu'à ce qu'une partie soit reprise par les groupes nationalisés.

Les PME ont aussi l'avantage, de par leur petite taille même, d'un outil de production plus souple qui leur permet de faire face aux épidémies et aux maladies saisonnières (ORL par exemple).

.../...

2.7. - LA NECESSITE DE PRESERVER LA DIVERSITE DES ENTREPRISES FRANCAISES

Nous avons vu à quel point l'avenir du secteur pharmacie dépend de sa capacité à innover et à exporter. Il nous semble que dans ces deux domaines, les deux composantes du tissu industriel français - les PME et les trois grands groupes à capitaux d'Etat - ont des atouts complémentaires dont il conviendrait de mieux tirer parti.

En matière d'innovation, la France est encore en bonne position, quoique sans doute plus fragile que dans les années 70, car les pays qui possèdent une bonne industrie pharmaceutique sont de plus en plus nombreux. Ce sont les trois grands qui consacrent la plus forte part de leur CA à la recherche, mais il semble clair que les résultats - en terme de nouveaux principes actifs mis sur le marché - ne soient pas en proportion. Leurs gros budgets de R et D permettent de financer des centres de recherche importants où des équipes très complètes peuvent effectuer des travaux très systématiques mais qui ne donnent pas toujours beaucoup de résultats. Le professeur Meyer estime qu'environ 50 % des principes actifs sont encore découverts par hasard, c'est à dire en recherchant une molécule de propriété différente. Des équipes plus petites, moins rigides et moins fermées sont vraisemblablement plus favorables à l'éclosion de bonnes idées ... Il nous semble indispensable de préserver les centres de R et D des PME, voire d'en favoriser la création et d'en laisser la maîtrise aux industriels. Ils sont tout-à-fait conscients de l'enjeu que représente leur recherche et mieux à même qu'une administration pour juger des meilleures orientations.

La recherche des grands groupes peut par contre être orientée vers les domaines nécessitant des investissements coûteux (biotechnologies, anticancéreux) et peuvent plus facilement faire face à des demandes dans les domaines devenant prioritaires (prévention, vieillissement, psychotropes, etc...). Les médicaments non rentables (produits "orphelins" contre les maladies rares, parasitoses spécifiques des PVD) posent un problème particulier, qui serait plutôt du ressort d'un service public de recherche en pharmacie.

.../...

Il n'est évidemment pas possible qu'un petit pays comme la France consacre à la recherche des sommes aussi importantes que les USA en valeur absolue. Il faut par contre s'assurer que des moyens suffisants sont consacrés aux créneaux d'avenir. Un retard pris dans un domaine nouveau peut rapidement creuser un écart irrécupérable. C'est un des rôles du secteur nationalisé. Cette dimension d'instrument d'une politique de Santé qu'a l'industrie pharmaceutique ne doit cependant pas faire perdre de vue les impératifs industriels auxquels elle reste soumise.

En matière de développement et d'exportation, les coûts sont souvent trop élevés pour qu'une PME puisse y faire face seule. Exporter, pour une PME, c'est le plus souvent donner en licence. Il est beaucoup plus regrettable qu'il en soit ainsi pour les grands groupes qui n'ont pas su développer un réseau international suffisant sur lequel s'appuieraient les PME. Certains laboratoires font preuve de beaucoup de dynamisme et développent des stratégies d'internationalisation astucieuses mais avec l'appui de partenaires étrangers.

Quel que soit l'angle envisagé, il est impossible de définir une taille critique en dessous de laquelle un laboratoire pharmaceutique est condamné. Tout dépend des créneaux envisagés et du dynamisme des équipes dirigeantes, en matière d'utilisation de la recherche publique ou de recherche de partenaires étrangers par exemple.

Conclusions :

Il nous semble donc clair que concentrer l'industrie pharmaceutique n'est pas le meilleur moyen d'assurer son avenir et l'aider face à la concurrence étrangère.

Mieux vaut préserver la diversité du tissu industriel actuel. Les trois grands et les MPE ont des atouts complémentaires dont il conviendrait de mieux tirer parti. Ce n'est pas la taille des entreprises qui handicape la pharmacie française mais le système de prix en vigueur. Nous avons vu que le médicament français est parmi le moins cher du monde. Les marges dégagées par les entreprises, sur les produits anciens en particulier, sont insuffisantes pour permettre la création de centres de R et D. La faiblesse du prix n'est un atout à l'exportation que sur des marchés par appel d'offre, comme l'Algérie, marchés très peu rémunérateurs. Le prix français sert de référence dans de nombreux pays qui sont ceux où la France exporte le plus.

En règle générale, c'est plutôt un handicap et un bas prix a des conséquences négatives sur le volume des ventes : les intermédiaires, rémunérés au pourcentage, favorisent les produits les plus chers et au niveau du consommateur final, la concurrence joue aussi à l'envers.

III - UN GRAND COUPABLE : LE SYSTEME DE FIXATION DES PRIX FRANCAIS

Avant de détailler le contrôle des prix du médicament et sa nécessité, étudions les intérêts contradictoires des Directions concernées par la pharmacie.

3.1. - ROLE ET CRITERES DE JUGEMENT ANTAGONISTES DES QUATRE INTERVENANTS ADMINISTRATIFS

Il existe actuellement quatre Directions ministérielles concernées par les médicaments :

- la D.I.C.T.D. (Direction des Industries Chimiques, Textiles et Diverses du Ministère du Redéploiement Industriel et du Commerce Extérieur). Son rôle est de favoriser le développement du tissu industriel pharmaceutique face à la concurrence internationale et de considérer cette branche comme une industrie, certes bien différente par ses caractéristiques d'autres branches, mais tout de même comme une industrie ;

- la DPHM (Direction de la Pharmacie et du Médicament du Ministère de la Santé). Cette Direction cherche à assurer un parc de médicaments de qualité pour couvrir les besoins de santé publique en France. C'est elle qui par l'intermédiaire de commissions de spécialistes est à même de définir la qualité d'un nouveau produit, de mettre à jour et contrôler le Vidal (dictionnaire de toutes les spécialités pharmaceutiques), de vérifier la publicité, etc ...

- la DGCC (Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation du Ministère des Finances). Son rôle est de vérifier que les prix accordés par les autres Directions vont bien dans le sens d'une bonne gestion des deniers publics et que la pseudo-concurrence instaurée par la commission de la transparence est bien respectée. La DGCC possède d'ailleurs un droit de veto sur les décisions en matière de prix des autres ministères. Son critère de contrôle est avant tout l'indice INSEE des médicaments. Elle cherche donc systématiquement les prix les plus bas possibles.

- la D.S.S. (Direction de la Sécurité Sociale du Ministère de la Santé). Elle cherche à équilibrer le budget qui lui est alloué.

On peut aussi citer la MST (Mission scientifique et technique du Ministère de la Recherche et de la Technologie) qui assure le suivi des progrès de la recherche.

.../...

Les différentes directions ont donc des critères de jugement relativement antagonistes, même si la DICTD et la DPHM ont une même préoccupation de l'avenir à long terme de ce secteur et la DGCC et la DSS doivent faire face à des impératifs de gestion à court terme.

En plus de son action sur les prix, plus, la DSS cherche à limiter le volume des ventes de médicaments dans un souci d'équilibre de son budget comme de santé publique (maladies iatrogènes).

Au contraire, pour la DICTD et la DPhM, la pharmacie est un atout français à développer, et il faut lui en donner les moyens vis-à-vis de ses concurrents étrangers par une politique active de prix, se rapprochant plus des cours mondiaux. Ces deux directions gèrent le long terme du secteur. Cependant, la DICTD, jugeant la pharmacie sur des critères industriels tels que rentabilité ou marges, s'oppose à la DPhM, qui voit dans la pharmacie l'outil d'une politique de santé. Le vieil adage "la santé n'a pas de prix" est bien mort, mais l'augmentation des contrôles (en particulier pour l'obtention de l'AMM des nouveaux produits) engendre un surcoût qui peut sembler injustifié : on ne peut en aucun cas tester tous les effets secondaires d'un médicament !

Ces critères antagonistes et inconciliables vont créer, au sein des commissions interministérielles, des dissensions qui traduisent des luttes d'influence. Normalement toutes les décisions telles que détermination de prix, octroi de convention, doivent être prises conjointement par les quatre Directions (voir annexe 9). Or, actuellement, on remarque que sur de nombreux points, une décision commune ne peut être trouvée, bien souvent par opposition du Ministère des Finances pratiquant une politique de l'indice, et un arbitrage doit être demandé à un niveau supérieur. Actuellement, cette procédure d'arbitrage n'est plus l'exception, ce qui ralentit toutes les décisions et les rend fluctuantes. Les industriels qui attendent ces décisions pour mettre sur le marché un produit ou augmenter un prix sont pénalisés ! Cela montre bien l'absence de politique commune.

Les délais d'obtention d'un prix sont de l'ordre de 1 an, et il a déjà fallu 10 ans pour développer le produit. Or le brevet déposé au début du développement assure une protection pour une durée de 20 ans en France, il ne reste donc plus que 10 ans pour exploiter le produit : 1 an sur ces 10 est encore perdu pour des problèmes administratifs.

.../...

3.2. - LA NECESSITE DU CONTROLE DES PRIX

Le marché du médicament ne suit pas les règles d'un marché classique : celui qui consomme (le malade) n'est pas celui qui prescrit (le médecin), ni celui qui paye (la Sécurité Sociale).

La sensibilité au prix du médicament des divers acteurs est la suivante :

- le malade a l'impression d'être mieux soigné par des médicaments chers. Ceci est particulièrement vrai chez les personnes âgées, remboursées à 100% dans le cadre de la 26ème maladie, qui admettent mal de passer d'un médicament à un autre moins cher : "ce qui est cher soigne mieux" ;

- le médecin n'est pas responsabilisé sur le niveau de ses prescriptions : la liberté de prescription est dans la loi. Cherchant parfois à contenter le malade, il va raisonner comme ce dernier. Cependant, sa façon de penser nous semble surtout la suivante : pendant tous ses études, il a été dans un monde scientifique, proche de la recherche qui fait faire des progrès à la thérapeutique. Sa prescription ira donc vers des produits sensés incorporer beaucoup de recherche, donc chers suivant les critères appliqués par les Ministères. Ceci explique en partie l'échec des génériques en France. Il faut cependant nuancer ce discours, car pour des affections bénignes, le médecin ne prescrira pas un médicament très actif : il cherchera plutôt un placebo, souvent peu cher.

- le pharmacien, comme nous l'avons vu, est rémunéré au pourcentage (32,44% actuellement ; C'est le cas aussi des grossistes répartiteurs, rémunérés à 9,7%). Un tel système explique bien le refus de vente de générique constaté à plusieurs reprises ;

- la Sécurité Sociale, bien évidemment, cherche à payer le moins cher possible les médicaments prescrits. Comme la liberté de prescription est totale en France, la SS ne peut avoir d'action directe sur le médecin. Cependant, elle cherche par des incitations à "éduquer" les consommateurs-prescripteurs de médicaments. Ainsi un travail considérable a été accompli par la rédaction de fiches de transparence, comparant par classe thérapeutique les divers médicaments, en indiquant en particulier le coût de traitement journalier de chaque spécialité. Cela ne nous semble pourtant pas suffisamment incitatif au niveau des médecins.

.../...

Ainsi l'étude des trois premiers acteurs montre que la concurrence par le prix entre les laboratoires joue "à l'envers" : plus le médicament est cher, mieux il se vend. Voilà pourquoi un prix de marché raisonnable ne peut pas être trouvé et qu'en absence d'une autorégulation du système un contrôle des prix doit être exercé par les Pouvoirs Publics.

Il est à noter qu'à l'étranger le même type de problème se pose, mais les solutions sont différentes. En France, le prix des spécialités est bloqué. En Grande-Bretagne, le profit des entreprises pharmaceutiques ne doit pas dépasser un certain taux, mais les prix sont libres ; cependant, le malade n'a pas la liberté totale de choisir son médecin. En Allemagne, les prix sont libres, mais les médecins sont étroitement surveillés dans leurs prescriptions. Bref, il n'y a pas de solution universelle au problème de l'absence de prix de marché pour les médicaments.

3.3. - HISTORIQUE DES POLITIQUES SUCCESSIVES DE PRIX

Les médicaments se décomposent en deux catégories selon qu'ils sont remboursables ou non par la Sécurité Sociale.

3.3.1. - Les produits non remboursables

L'inscription au remboursement est une possibilité pour l'industriel, ce n'est jamais une obligation. Pour être vignetté, un produit doit présenter un avantage thérapeutique ou une économie dans le coût du traitement. Le remboursement est une sorte de label officiel et permet généralement de vendre des quantités plus importantes du produit. Cependant, l'industriel, dans certains cas, peut préférer vendre plus cher un produit non remboursé, quitte à en vendre moins.

Les produits non remboursés sont divisés en deux catégories : produits "grand public" dont la publicité est autorisée et produits "conseil". Dans les deux cas, le prix est actuellement soumis à une autorisation de la DGCC dans le cadre de la politique générale des prix (comme pour tout produit dont le prix n'est pas libre). Les prix ont été libres de 1978 à 1982.

3.3.2. - Les spécialités remboursables

Cette catégorie représente plus de 90% de la production (en pourcentage du chiffre d'affaires) de spécialités pour la médecine humaine.

Le prix est contrôlé étroitement à deux niveaux : fixation du prix des nouveaux produits et évolution du prix des produits anciens. Ces deux niveaux de surveillance ont nettement évolué depuis le début du contrôle des prix en 1939 par le biais du remboursement à la Sécurité Sociale.

. Le régime de "cadre des prix"

En 1948, la fixation du prix public s'effectue à partir du prix de revient industriel (PRI) et d'une marge brute forfaitaire. L'amortissement des frais de recherche autorise une majoration de 7% maximum du prix de vente, avec pour but de favoriser la recherche effectuée sur le sol français.

.../...

. Le système de "grille des prix"

En 1968, une commission d'admission au remboursement à la Sécurité Sociale est mise en place. Elle comporte une section technique qui apprécie l'intérêt thérapeutique de la nouveauté et une section économique. Le prix est alors calculé en fonction des données comptables de la firme, sur la base du PRI. La majoration pour frais de recherche n'est plus plafonnée.

La fixation du prix du médicament en fonction PRI a entraîné certaines conséquences négatives :

- les produits les plus actifs sont défavorisés. C'est le cas par exemple de la Digitaline préparée par les laboratoires NATIVELLE : les préparations sont très diluées donc très peu chères, et elles le sont restées, les augmentations successives de prix étant faibles et en général au pourcentage. Ce médicament reste indispensable mais le laboratoire connaît des difficultés financières ;
- les industriels ont tout intérêt à importer leurs principes actifs (le prix de référence étant alors celui pratiqué à la frontière) plutôt qu'à le fabriquer en France à meilleur marché ;
- les redevances de licence entrent en compte dans le PRI. Les laboratoires étrangers ont donc intérêt à donner leurs brevets à la maison-mère, quitte à se faire licencier.

Ce système de grille des prix a sans doute accentué le déficit du commerce extérieur français en matières actives et en licences.

3.4. - LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : UNE PSEUDO-CONCURRENCE -

A partir de 1980, la section technique de la commission d'admission devient la commission de la transparence. La fixation du prix d'un nouveau médicament relève désormais d'un groupe interministériel composé de trois directions : la Sécurité sociale, la Direction de la Pharmacie et du Médicament, la Direction des Industries Chimiques, Textiles et Diverses. Le groupe instruit les dossiers et propose un prix en accord avec l'industriel, prix sur lequel la Direction de la Concurrence et de la Consommation possède un droit de veto.

Les médicaments sont regroupés en classes thérapeutiques (les hypolipémiants par exemple). Le prix d'un nouveau médicament est fixé en fonction de ceux des médicaments "concurrents" de la même classe et des avantages thérapeutiques que présente ou non la nouvelle molécule. Mais il est bien difficile de mesurer économiquement le service médical rendu ! Il n'y a pas de critère général. Les décisions sont prises au cas par cas et les négociations avec les industriels sont longues et difficiles.

Le Groupe interministériel considère l'aspect technique des dossiers (posologie, efficacité relative, coût moyen du traitement ...) aussi bien que l'aspect économique notamment l'effort de recherche de l'entreprise. La DGCC a un point de vue différent : elle ne souhaite pas que cet aspect ait une place déterminante car elle doute de l'efficacité de ces critères.

Après avis de la Commission de la transparence, il faut un minimum de deux mois pour obtenir l'arrêté de prix, et parfois jusqu'à deux ans !

La pseudo-concurrence ainsi établie entre médicament ne peut évidemment jouer pour les innovations majeures. Dans le cas de l'insuline humaine par exemple, il a bien fallu aligner le prix français sur les prix européens. Le même chantage est possible pour un produit majeur d'origine française.

Nous venons de voir comment fixer le prix des nouveaux médicaments. Cependant, en période d'inflation, il est nécessaire de prévoir des rattrapages, car les gains de productivité ne sont pas suffisants : c'est le rôle des hausses conjoncturelles et conventionnelles.

3.5. - LES HAUSSES CONJONCTURELLES

Elles résultent d'une procédure interministérielle après analyse de la situation de la profession et des prévisions de dépenses de l'assurance maladie. Il y a arbitrage par le cabinet du Premier Ministre.

Les hausses accordées se situent en général à quelques points en dessous de l'inflation (- 6%). (voir annexe 9).

.../...

Le glissement

Ce phénomène apparaît dès que l'on se pose la question : comment estimer la hausse des produits pharmaceutiques ? Il y a trois réponses :

- pour l'entreprise, il s'agit des hausses conjoncturelles, conventionnelles et exceptionnelles accordées par l'administration. Le cumul de ces hausses est, nous l'avons vu, très inférieur à l'inflation. En négligeant le phénomène de modulation qui sera étudié plus tard, on peut dire que cet "indice administratif" mesure effectivement l'augmentation du prix d'une boîte de médicaments donnée au cours du temps ;
- un autre indice couramment utilisé est l'indice INSEE des médicaments. Utilisant la notion de "panier de la ménagère", c'est-à-dire un échantillon de divers produits, et incorporant de nouveaux produits, on peut penser qu'il détermine l'évolution du prix d'une boîte de médicaments idéale, qui se modifie au cours du temps pour tenir compte des nouvelles acquisitions thérapeutiques. Il est pourtant curieux de constater que cet indice INSEE suit à moins d'un demi pour cent par an l'indice administratif sauf pour 1980 (voir annexe). Cette constatation semblerait montrer que le mécanisme de fixation des prix des nouvelles spécialités pharmaceutiques par la commission de la transparence est effectivement respecté, et que à valeur thérapeutique égale, les prix sont fixés au niveau moyen de la classe thérapeutique. Mais tout dépend de la façon dont est constitué le "panier de la ménagère".
- la dernière estimation est donnée par le prix moyen pondéré (ou PMP) des spécialités. Le principe est simple : il suffit de diviser le chiffre d'affaires des grossistes et des officines par le nombre de boîtes vendues. On obtient ainsi un prix moyen de la boîte au cours du temps. Le PMP augmente plus vite que l'indice INSEE des médicaments.

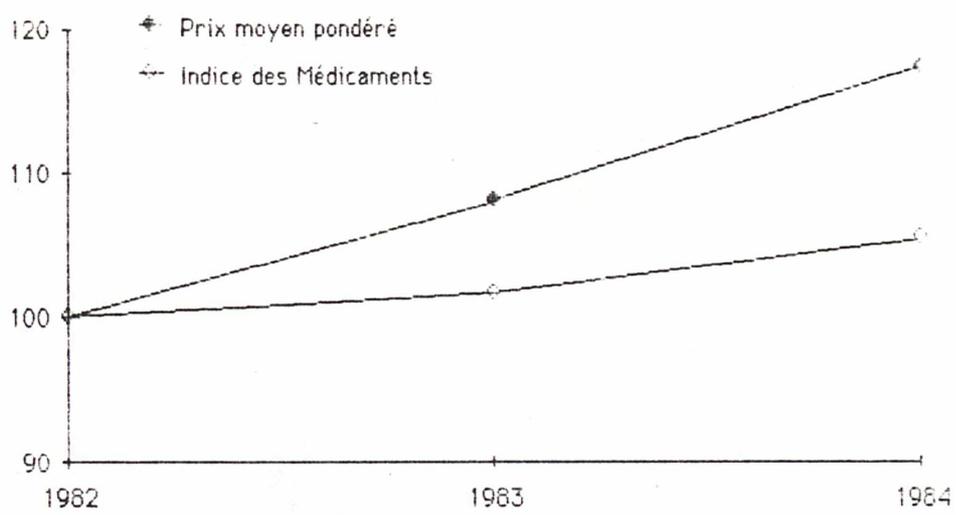
On appelle glissement la différence entre l'augmentation du PMP et l'indice INSEE.

Il y a essentiellement deux causes à ce glissement :

- l'introduction de nouveaux produits, en particulier ceux qui apportent un avantage par rapport aux produits existants ou même ceux qui sont révolutionnaires, auxquels l'administration accorde un prix supérieur à la moyenne ;

.../...

Prix moyen pondéré



- des habitudes de consommation et de prescription. On observe en effet que le PMP chute vers septembre-octobre, période de rhumes nécessitant des médicaments peu chers (par contre, le nombre de boîtes vendues augmente dans la même période). d'un autre côté, d'une année sur l'autre, les habitudes de prescription changent, souvent par substitution de produits anciens au profit de plus récents.

Il est délicat de déterminer la part relative de ces deux hypothèses dans l'explication de l'évolution du PMP.

Le PMP est particulièrement utile pour les estimations de dépenses de la Sécurité Sociale. En effet, le marché du médicament est segmenté en de nombreuses classes thérapeutiques sans possibilités de substitution d'une classe par une autre (ex. : cardiovasculaire et sirops antitussifs). La consommation est donc assez facilement prévisible pour bon nombre d'affections classiques. Donc le budget médicament de la Sécurité sociale est le produit du nombre de boîtes que l'on vendra, estimé avec une bonne précision, par le PMP. Ainsi contenir le PMP peut paraître une méthode pour modérer l'augmentation du budget de la Sécurité sociale.

On admet que le PMP suive en gros l'inflation. En lui ôtant le glissement que l'on estime généralement de l'ordre de 6%, on obtient les hausses accordées par l'administration :

Δ PMP = glissement + indice INSEE des médicaments par définition.

En somme le glissement est une justification de la non indexation du prix des médicaments sur l'inflation !

Les modulations

Les augmentations de prix sont accordées globalement en pourcentage du CA France. Le laboratoire a le droit d'augmenter ou non le prix de chaque médicament en fonction le plus souvent de sa politique de soutien de certains produits en France ou à l'exportation. C'est cette faculté que l'on appelle modulation de la hausse sur les divers produits. Exemple : prenons un laboratoire ayant deux produits, A et B, et une hausse de 5% à effectuer :

.../...

	Ventes an passé	Prix	C.A.	
A	100	10	1 000	CA total 5 000 F.
B	200	20	4 000	

Il faut que le C.A. estimé avec les nouveaux prix et les ventes de l'année passe ne dépasse pas 5 250 F. Exemples possibles :

	Ventes/ an	Prix 1	CA 1	Prix 2	CA 2	Prix 3	CA 3
A	100	10,5	1 050	10,3	1 030	10,7	1 070
B	200	21	4 200	21,10	4 220	20,9	4 180
			-----		-----		-----
			5 250		5 250		5 250

Le laboratoire a donc la possibilité de moduler la hausse de prix de la façon suivante :+ 0,3, soit 3% sur A et 1,1 F, soit 5,5 % sur B ou 0,7, soit 7% sur A et 0,9 F, soit 4,5% sur B. Ainsi donc, le chiffre d'affaires France des produits anciens est plafonné.

L'administration a permis ces modulations pour que les entreprises puissent suivre une stratégie de soutien ou non d'un de leurs produits, (en se souvenant que plus un produit est cher, mieux il se vend !) notamment à l'exportation.

Le mécanisme de modulation va à l'encontre des objectifs de la commission de la transparence : en effet, celle-ci cherche à classer les produits selon leur valeur thérapeutique ; or les entreprises, du fait de la modulation, peuvent, après plusieurs hausses, donner à deux produits équivalents des prix différents. Un exemple en est le Corgard (laboratoire SQUIBB) qui a vu son prix fixé en 1982 au niveau de Viskén (laboratoire SANDOZ) . Actuellement, suite à une action de soutien des laboratoires SANDOZ, Viskén vaut 2,49 F en coût de traitement journalier, et Corgard seulement 1,51 F. Ainsi la modulation, très importante pour la stratégie des entreprises, va-t-elle à l'encontre du but actuel de la fixation des prix des nouveaux produits selon leur valeur thérapeutique.

Pour essayer de réduire les effets pervers de disparités de prix entre produits équivalents, l'administration a tatonné de 1978 à 1984 en modifiant quasiment à chaque hausse (9 fois sur 11) les limites tolérées de la modulation. Il semble que soit appliquée maintenant une règle stable : 10 % maximum (voir annexe 9).

.../...

3.6 - LES CONVENTIONS AVEC L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Un comité interministériel a décidé en mars 1982 de mettre en oeuvre une politique de conventions avec l'industrie pharmaceutique. Il s'agit de favoriser par des hausses spéciales (dites hausses conventionnelles) les laboratoires ayant des projets de développement intéressants. Les cinq axes retenus pour cette première véritable politique industrielle en matière de pharmacie sont :

1. - R. et D.

Un objectif envisagé est de doubler les budgets de R et D en 10 ans, pour que la France reste dans le peloton de tête des découvreurs mondiaux.

2. - les investissements

Le but recherché est d'avoir un outil de production aux normes internationales, permettant notamment la fabrication des matières actives ainsi que des centres de R et D de qualité internationale.

3. - la balance commerciale

Doubler les exportations et rétablir la balance des principes actifs.

4. - l'emploi

Un tel axe, marginal, ne s'explique qu'en période de chômage, et n'intéresse pas spécifiquement le secteur pharmacie dont les effectifs augmentent régulièrement de 0,7% par an (65 000 emplois en 1983).

5. - information et publicité

L'éthique de la pharmacie veut que l'on ne pousse pas à la consommation de médicaments, le laboratoire doit limiter le volume de l'information médicale et améliorer sa qualité.

Si les quatre premiers points sont dans l'intérêt des laboratoires et de la collectivité, le point 5 est en quelque sorte une contrepartie et se trouve dans toutes les conventions signées.

.../...

En 1983, l'enveloppe des conventions a été de 650 MF, répartie sur une cinquantaine d'entreprises, en particulier une quinzaine d'entreprises étrangères. En 1984, l'enveloppe a été de 450 MF. Elle est nulle en 1985. Ces enveloppes ne sont pas équivalentes à des subventions mais à un flux de ressources additionnelles renouvelées chaque année.

3.6.1. Comment déterminer l'aide accordée à une entreprise

L'administration a établi une méthode pour chiffrer les dossiers que lui présentaient les industriels selon les cinq axes développés auparavant.

La création d'une commission d'experts chargés d'évaluer la qualité de chaque demande aurait fait perdre toute souplesse au système, en particulier par les délais d'instruction. On peut par ailleurs mettre en doute la capacité d'une commission à juger de tels dossiers. Il a donc été décidé d'utiliser une règle de calcul fondée sur quelques chiffres simples, règle qui a subi un certain nombre de modifications au cours du temps. Globalement, les efforts en matière de R et D et d'investissement sont évalués par les moyens mis en oeuvre, l'amélioration de la balance commerciale et de l'emploi par les résultats obtenus. Le budget publicité est limité à environ 17 % du C.A. Au départ, l'industriel devait présenter sur trois ans ce qu'il ferait sans l'aide de l'Etat et avec l'aide de l'Etat. La différence entre ces deux plans estimée au moyen des chiffres indiqués permettait de déterminer la hausse conventionnelle. L'idée de prendre une situation de référence est en soi excellente, mais se heurte au problème suivant : les affirmations des industriels sur la situation de référence sont invérifiables, et il a intérêt à présenter la situation la plus désastreuse possible ! C'est pourquoi le calcul était en réalité effectué sur les estimations propres de l'administration, qui ne prenait en compte les affirmations des laboratoires sur l'hypothèse sans convention qu'après les avoir modifiées selon son propre jugement. La règle s'est par la suite modifiée pour ne prendre en compte que les différences d'une année sur l'autre, ce qui revient à prendre une situation de référence stable, modèle qui approxime assez mal la réalité, mais qui a le mérite de ne dépendre que du point de départ actuel.

.../...

L'administration sait qu'elle n'est pas à même de juger la qualité d'un dossier. Un calcul répond à un souci d'efficacité et minimise les conflits entre directions. Un autre problème est de savoir s'il faut rendre public le fait que l'on utilise une règle de calcul, ainsi que la règle elle-même. Il a été décidé de garder secret cette méthode d'évaluation afin d'éviter les contentieux.

3.6.2. - L'accueil des industriels

Quasiment tous les industriels sont favorables à la politique conventionnelle, car elle marque une reconnaissance des caractères spécifiques de l'industrie pharmaceutique. La volonté de récompenser les "meilleures entreprises" leur semble trop dirigiste mais les critères des "meilleures entreprises" sont les mêmes pour les ministères et les industriels. Par contre, leur crainte est de voir les hausses conjoncturelles se transformer progressivement en hausses conventionnelles, c'est-à-dire que toute autorisation d'augmentation de prix sera conditionnée par des engagements chiffrés des entreprises, alors que jusqu'à présent l'inflation suffisait à justifier des hausses !. Il semble néanmoins normal que les meilleures marges aillent aux "bonnes" entreprises : les conventions concilient l'"immoralité" du gain dans le secteur pharmaceutique et sa nécessité.

Comme les industriels ne connaissent pas la règle de calcul, ces derniers ont des difficultés à estimer l'enveloppe à demander. La plupart ont dit avoir pris leur projet, déterminé ce qu'ils pouvaient financer par eux-mêmes, et demandé le solde à l'Etat. On a pu observer que la demande d'entreprises de taille moyenne était parfois inférieure à ce que prévoyait la règle de calcul. Dans ce cas une voie moyenne a été appliquée. Par contre des entreprises ayant peu de moyens ont demandé en contrepartie de leurs engagements des sommes supérieures à la détermination de la règle. Là, l'Etat n'a soutenu le projet qu'à concurrence de la règle, sans pour autant modifier les engagements. Ceci montre que les conventions ne fonctionnent absolument pas comme l'ANVAR, du fait de l'existence d'une règle. De plus, l'industriel qui ne respecte pas ses engagements se voit diminuer ses hausses suivantes en proportion et peut même être contraint de baisser ses prix.

Le délai d'instruction des dossiers a été de l'ordre de trois mois, donc la souplesse du système existe bien. Cependant, plusieurs entreprises n'ont eu le droit d'augmenter leurs produits qu'un an après la fin de la rédaction du dossier de convention, c'est-à-dire que l'aide de l'Etat n'est arrivée qu'au moment où l'on jugeait déjà les réalisations du laboratoire par rapport à ses engagements après un an !

Les deux points - non connaissance de la règle et délais d'application des hausses - font que les industriels ont du mal à établir des plans sur trois ans, et surtout à les respecter par la suite.

3.6.3. - Le constat des Ministères

Un an après la mise en place du système conventionnel, les ministères ont été amenés à juger la politique de l'année passée et à déterminer les nouvelles modalités d'application de cette politique.

Le Ministère de l'Industrie est très satisfait de l'année 1983, qui a permis d'amorcer une politique de développement sélective de l'industrie pharmaceutique. Cette dernière peut alors être jugée comme un centre de profit pour l'économie française et la santé. Il est cependant conscient du manque de sélectivité envers les pays où l'on exporte ou suivant le type de recherche effectué.

Le grand nombre d'entreprises concernées par les conventions (60% du CA de la profession) confirme le dynamisme de ce secteur industriel.

Le Ministère des Finances a vu dans l'application des conventions essentiellement un saupoudrage, sans effet réel, car les critères adoptés sont trop larges et le choix des entreprises pas assez fin. Pour celui-ci, être plus sélectif implique moins de conventions, donc moins de dépenses. L'industrie est considérée comme un centre de coût car toute hausse se répercute sur l'indice des prix.

La DPHM est de l'avis de la DICTD, mais elle a souhaité une étude plus approfondie des projets de recherche, en particulier en évaluant non seulement l'importance du budget, mais aussi la qualité du projet et les moyens pour les réaliser. Nous retrouvons là la façon de procéder de la DPHM, au moyen de commissions de spécialistes.

Voilà encore les luttes d'influence et les critères antagonistes des diverses directions chargées du médicament.

3.6.4. - Les résultats de la politique conventionnelle

Les industriels et les ministères ayant les mêmes aspirations de développement pour les laboratoires pharmaceutiques (en fonction des quatre premiers points annoncés plus haut) du fait de la compétition internationale et de la nécessité d'une industrie pharmaceutique française forte, il est difficile de faire la distinction entre les résultats dûs aux fonds propres des entreprises et ceux dûs à la politique conventionnelle. C'est le problème de la solution de référence.

Les industriels disent ne pas avoir mis sur pied des projets entièrement nouveaux. La politique conventionnelle leur a permis - disent-ils - de réaliser en plus grand et surtout plus vite les projets qu'ils avaient déjà pensé réaliser. Le peu de recul que l'on a pour juger permet tout de même de sentir une dynamisation de nombreuses entreprises de taille moyenne et grande. Il est bien clair que les industriels ne peuvent pas dire que sans les ministères ils n'auraient rien fait. Cependant, à en juger par les derniers dossiers déposés, on peut penser que, une fois les anciens projets des entreprises réalisés, une nouvelle génération de projets plus ambitieux verront le jour grâce à la poursuite de la politique conventionnelle.

En 1984, le système des conventions a été reconduit, quasiment à l'identique. Cependant, fin mai 1985, on ne sait toujours pas si une enveloppe conventionnelle sera accordée pour 1985 ! Pour l'instant, le Ministère de l'Industrie continue de demander et rassembler les projets, pour être prêt en cas de nécessité à réagir très vite pour distribuer cette enveloppe.

D'un autre côté la politique conventionnelle a permis aux industriels de rentrer en contact plus étroit avec les ministères, en particulier celui de l'industrie et de sentir que la pharmacie intéresse les Pouvoirs publics.

Nous avons vu qu'il n'y a pas de système universel de régulation de la pharmacie. L'effet essentiel du système français est le bas niveau des prix qui gêne les industriels et génère une consommation importante. Ce système a de plus modelé des hommes ayant une logique particulière.

3.7. - LES HOMMES SECRETES PAR LE SYSTEME

L'étude des mécanismes de fixation des prix nous a mis devant une curieuse logique économique : une logique d'équilibre et de prévision.

.../...

En effet, une fois le prix d'un produit nouveau fixé, celui-ci n'évoluera plus que selon les hausses conjoncturelles prévues, avec ou sans modulation. On peut dire qu'à court terme, le C.A est parfaitement prévisible à 2% près.

De plus, lors de l'inscription d'un produit au remboursement, l'industriel s'engage sur un quota de vente, déterminé par une étude de marché, assez facile à faire du fait de la segmentation et de la lente évolution de ce dernier. Si l'industriel vend moins, le manque à gagner est à sa charge, s'il vend plus, les hausses de prix qui lui seront accordées par la suite seront minorées d'autant, et il sera soupçonné par l'administration d'avoir fait par ses visiteurs médicaux une campagne publicitaire exagérée en débordant des indications de prescription du produit.

Pour un laboratoire il n'y a en France qu'un seul client détenant le monopole des débouchés : l'administration, qui fixe le niveau de prix et les quantités, et laisse peu de libertés à l'industriel. Les hommes de ce secteur, contrairement à d'autres, doivent maîtriser les ventes et non s'efforcer de les augmenter. C'est ce que nous avons appelé la logique de l'équilibre et de la prévision.

L'industriel a-t-il tort de chercher une part de marché supplémentaire ? De l'avis des ministères oui. Pourtant, cette réponse ne se justifie pas lorsque la part de marché était tenue par un étranger ! Ainsi donc, si un laboratoire veut accroître sa part de marché, ce ne sera qu'aux dépens d'autres de ses produits sur lesquels il ne devra plus faire aucune publicité pour respecter ses quotas de ventes. On peut donc dire dans ce sens que les contraintes d'équilibre du budget de la sécurité sociale impliquent d'autres critères de réussite industrielle, la recherche plutôt que le marketing.

IV - QUEL TISSU INDUSTRIEL POUR DEMAIN ?

.../...

Nous avons mis en évidence certaines faiblesses de l'industrie pharmaceutique française : mauvais positionnement des exportations, et fragilité de la recherche, secteur clé qu'il convient de surveiller. Le grand coupable est le système de prix français, qui aboutit à un médicament trop peu cher et à une consommation trop élevée. La taille des entreprises n'est pas en cause : les PME s'en sortent plutôt mieux que les trois grands, même si elles semblent plus fragiles, et il convient de les préserver.

Examinons plus précisément quel pourrait-être un tissu industriel souhaitable en France et les conditions de son fonctionnement.

4.1. - PRESERVER LA DIVERSITE DES ENTREPRISES FRANCAISES

Nous avons montré dans la partie II l'intérêt des PME en particulier au niveau de la recherche. Examinons à présent leurs problèmes spécifiques et l'attitude particulière que pourraient avoir les Pouvoirs publics à leur égard.

Dans ce secteur, l'enjeu est d'importance, l'administration ayant potentiellement du fait de son contrôle au niveau des prix un droit de vie et de mort sur les entreprises.

4.1.1. - La fragilité des PME

Les PME sont fragiles de par leur taille et ont des difficultés à surmonter les aléas que représente le retrait du marché d'un produit par exemple.

Les plus grandes des PME ont réussi à modifier la gamme de leurs produits d'origine (par exemple le laboratoire JOUVEINAL, qui ne produisait autrefois que l'eau précieuse et commercialise aujourd'hui de nombreuses spécialités de prescription). Cependant, de petites entreprises n'ayant pas réussi à rajeunir leurs produits ont des prix pour leurs produits anciens - pouvant dater des années 1900 sans être démodés - extrêmement bas, du fait du système de fixation des prix, et sont dans l'impossibilité d'investir pour innover ou exporter.

Est-ce un tort que d'avoir une gamme de produits anciens ?

.../...

On dit souvent qu'un créneau pour les PME serait les génériques. En effet, ces derniers étant des copies de produits dont le brevet est tombé dans le domaine public, n'incorporent pas de recherche et très peu de développement. Un laboratoire - le laboratoire français de produits génériques - a essayé d'exploiter à deux reprises ce créneau des génériques : ce fut un échec. Bien que soutenu par les Pouvoirs publics et la Sécurité sociale pour son coût plus faible que la spécialité d'origine, le générique s'est heurté à un refus de vente des pharmaciens, rémunérés au pourcentage. De plus, la spécialité d'origine étant plus chère, il est possible au laboratoire qui la commercialise de faire une promotion plus intensive auprès des médecins que pour celui qui commercialise le générique. Ainsi donc, le médecin qui n'a aucun intérêt particulier à prescrire le générique, sera-t-il moins bien informé et continuera de prescrire la spécialité d'origine à laquelle il est habitué. Le consommateur, c'est-à-dire le malade, étant remboursé n'a, lui aussi, aucun intérêt particulier à demander un générique. C'est pour ces raisons que le système de prix a totalement empêché les génériques de se développer. Le développement des génériques aux USA montre qu'il existe des systèmes de santé les favorisant.

4.1.2. - Quelles attitudes des Pouvoirs Publics à l'égard des PME ?

Il y a trois points pour lesquels les PME pourraient attendre une attitude compréhensive de l'Etat : les aléas, les anciens produits et la mise aux normes GMP de l'outil de production.

- Le retrait du marché d'un produit représente un manque à gagner pour le laboratoire qui n'a pas le droit de le compenser par l'augmentation du prix de ses autres produits. On peut noter cependant plusieurs exemples de modulations dérogatoires accordées par l'administration permettant aux laboratoires touchés d'atteindre leur chiffre d'affaires prévu. Une procédure similaire existe en cas de hausse exceptionnelle du prix de certaines matières premières.

Bien évidemment l'état n'a pas à jouer un rôle d'assurance tout-risque face aux aléas de la profession. Cependant, il est normal de redonner à l'industriel une certaine marge de manoeuvre pour que l'entreprise ne meure pas du seul fait de la rigidité du système.

.../...

- L'Etat s'est occupé par 4 fois depuis 1981 de soutenir spécifiquement les anciens produits en accordant des hausses supplémentaires pour les laboratoires de chiffre d'affaires inférieur à 50 MF. Cela partait du constat que la plupart des vieux produits à prix faibles proviennent de tels petits laboratoires. Cependant, tous les petits laboratoires n'ont pas que des produits anciens, et une telle mesure a permis à de petites filiales en France d'entreprises étrangères, ayant des produits souvent chers d'augmenter aussi leurs prix ! Au lieu de hausses globales, il conviendrait d'accepter de revoir le prix de produits particulièrement anciens et peu chers.

- L'investissement nécessaire pour mettre aux normes GMP l'outil de production est particulièrement difficile pour les PME, car elles ne peuvent répartir dans le temps cet investissement : une usine unique doit être rénovée en une seule fois. Aucune mesure particulière n'a été prise dans ce sens jusqu'à présent.

4.2. - RESTER DANS LA COMPETITION INTERNATIONALE

Nous avons montré qu'en matière d'innovations, la France reste dans la compétition internationale, alors qu'en matière d'export et surtout d'implantation internationale, elle ne tient pas la place que sa recherche laisserait présager.

4.2.1. - Rentabiliser les innovations au niveau mondial

Nous avons vu que plus de la moitié des produits exportés par la France l'était vers des pays prenant en référence le prix français. On ne voit pas bien pourquoi ces produits sont vendus peu chers à l'étranger, puisque ces ventes ne modifient en rien les dépenses de la Sécurité Sociale. De plus des prix bas défavorisent les exportations par un mécanisme de concurrence à l'envers : les importateurs sont payés en pourcentage, donc favorisent les produits chers. De plus, en France comme à l'étranger, le malade se sent souvent mieux soigné par des produits chers. Ainsi donc les exportateurs français sont doublement défavorisés par le système de prix français : parce que leurs marges sont faibles, et parce qu'ils sont victime de concurrence à l'envers.

.../...

En 1980, le gouvernement, conscient des difficultés des exportateurs, a décidé d'accorder des hausses importantes (de l'ordre de 30%) aux produits exportés à plus de 40%. En effet, à partir de ce taux, le surcoût pour la Sécurité Sociale est compensé par l'entrée de devises, en tenant compte du fait que tous les médicaments remboursables ne sont pas présentés au remboursement, et que le taux moyen de remboursement des médicaments présentés au remboursement est d'environ 80 % . Une telle mesure a cependant été rapidement abandonnée. Le relai n'a été que partiellement assuré par les conventions et les modulations.

D'un autre côté, les entreprises françaises sont peu implantées sur les marchés porteurs (USA, et RFA, Japon...) ce qui ne nous semble pas le fait de la mauvaise qualité des innovations françaises mais de la compréhension tardive des industriels, -issus de l'officine rappelons-le - de la nécessité de la mondialisation. Le retard accumulé est difficile à combler. De plus, les accords exclusifs de licence bloquent pendant de nombreuses années l'exploitation directe du marché. Comment arriver à une implantation acceptable, alors que le financement de la pharmacie est faible de par les bas prix français ? C'est précisément là que réside l'un des enjeux d'une politique de prix volontariste.

4.2.2. - Rester dans la course à l'innovation

Contrairement à ce qu'affirment de nombreux agents économiques (Ministères, SNIP), nous avons montré que la capacité d'innovation française reste au niveau mondial. Il est cependant à craindre que la faiblesse des marges des industriels n'entraînent une répercussion sur cette capacité d'innovation.

En cas de difficultés de financement, c'est le budget de R et D que les industriels amputeront en premier car à court terme, les effets de cette diminution ne se font pas sentir. Bien qu'au niveau macroéconomique nous ayons montré que pour l'instant les budgets de R et D n'ont pas été amputés de façon sensible, nous avons vu des PME ayant des difficultés financières, qui cherchent à garder leurs exportations au niveau de l'année précédente et n'investissent plus qu'environ 7 à 9% de leur CA en R et D, contre 12,5% pour l'ensemble de la profession. La diminution des budgets de R et D est donc un risque réel.

Du fait de la mauvaise rentabilisation au niveau mondial des innovations, de l'augmentation des dépenses de développement, ainsi que de l'évolution des prix par rapport aux prix internationaux, de telles difficultés de financement sont prévisibles.

.../...

Or une mondialisation des innovations ne passe que par des produits de qualité, c'est-à-dire par une R et D de haut niveau. Il faut donc par une politique de prix préserver ces capacités d'innovation, condition nécessaire, mais non suffisante d'une pharmacie française forte.

4.2.3. - Utilisation de la politique conventionnelle

Dans un proche avenir, aucune modification du système de remboursement de la Sécurité Sociale ne peut intervenir, car elle comporte un grand nombre de choix de société (voir § V). A l'heure actuelle, un outil efficace de politique industrielle reste les conventions.

Les PME ne doivent pas en être écartées à priori, même si leurs dossiers semblent peu attrayants. L'Etat ne prend aucun risque, puisqu'il possède un droit régalien de reprendre par la suite l'argent lors des prochaines hausses.

De plus, l'administration ne peut juger de la qualité d'un projet et encore moins de l'avenir d'une entreprise. Les PME représentent une pépinière de laquelle on ne peut à priori exclure personne.

4.3. - VERS UNE EUROPE DU MEDICAMENT

En matière de médicaments, l'Europe a toujours été un marché particulièrement segmenté suivant les pays. En effet chacun, cherchant à favoriser une industrie pharmaceutique nationale, a élaboré des règles plus ou moins protectionnistes qui limitent la diffusion des médicaments d'un pays vers un autre. Cependant, les gouvernements des divers pays de la CEE se sont entendus pour qu'en 1990 tous les médicaments anciens ou nouveaux n'aient plus besoin d'être enregistrés dans les divers pays de la CEE pour y être commercialisés. Cet enregistrement se fera directement au niveau européen. Par contre en matière de prix, rien n'est prévu.

Où en est-on aujourd'hui en matière d'AMM 90 ? (autorisation de mise sur le marché européen des années 1990).

4.3.1. - Validation des anciens produits

Pour les anciens produits, - donc déjà commercialisés dans au moins un pays -, il est demandé de "faire le ménage" des spécialités, donc en France d'examiner tous les produits du Vidal. On demande aux médicaments commercialisés après 1990 d'avoir une efficacité démontrée et peu d'effets secondaires (bon rapport bénéfice/risque). Lors de la table ronde de janvier 1985 organisée par la revue Prescrire, rassemblant industriels, médecins et administrations, s'est posée la question de la place que l'on voudrait accorder aux médicaments placebo dont l'effet est surtout psychologique.

Il semble clair que tant d'un point de vue médical qu'économique, la suppression de ces médicaments placebos serait une erreur.

- La suppression des placebos de la liste des médicaments entraînerait une modification de la prescription et l'emploi systématique de produits fortement actifs dont l'emploi ne se justifie pas. Par exemple, utilisation d'un antidépresseur à la place d'un fortifiant. Ce serait d'autant plus dommageable à la santé publique que la consommation de médicament en France est très élevée.
- Ce type de médicament est en général peu cher et remboursé à 40 %. Une telle modification de prescription vers des médicaments plus chers et mieux remboursés se manifesterait donc par un surcoût pour la Sécurité Sociale. Les répercussions sur l'industrie pharmaceutique ne sont pas non plus négligeables. La suppression des placebos représente un manque à gagner surtout par les PME françaises. Par ailleurs si pour les conserver il faut prouver leur activité, le surcoût sera rapidement prohibitif : environ 2 000 dossiers doivent être révisés à un coût minimal de 100 000 F chacun, soit 200 MF qui ne seront pas utilisés en recherche de pointes

Il n'y a pas d'entente au niveau européen sur la qualité de cette mise à niveau de 1990.

4.3.2. - AMM européennes

Au niveau des nouveaux produits, l'harmonisation européenne semble mieux réalisée. En effet, dès aujourd'hui, un produit étant enregistré dans son pays d'origine et dans deux états membres différents obtient un enregistrement d'office dans tous les autres pays de la CEE, sauf opposition dans un délai de 120 jours.

.../...

4.3.3. - Les prix européens

Nous avons vu dans la première partie que les prix dans les divers pays européens sont très jinfégaux. Ces disparités sont le reflet de systèmes de protection sociale distincts qui font peser des contraintes différentes sur les acteurs en présence : médecins, pharmaciens, malades, industriels. Une unification des prix des médicaments ne passera donc que par l'harmonisation des systèmes de protection sociale dans les pays de la CEE. Chaque pays est particulièrement jaloux de son système qu'il considère comme une acquisition sociale inaliénable et aucun système ne s'impose comme pleinement satisfaisant. Une harmonisation des prix, et du même coup une libre circulation des produits pharmaceutiques n'est pas pour demain !

.../...

V - CONCLUSIONS : QUELS MOYENS POUR UNE POLITIQUE INDUS-
TRIELLE DU MEDICAMENT ?

.../...

L'étude que nous venons de réaliser nous a permis d'aboutir à trois constatations :

- La pharmacie française est encore à un bon niveau international, mais c'est un secteur fragile dont il faut positionner les exportations vers les marchés porteurs et surveiller l'effort de R et D.

- Il convient de préserver la diversité des laboratoires pharmaceutiques, en particulier certaines PME performantes qui font pour une part importante la force de la pharmacie française.

- Le bas niveau des prix français est un handicap pour l'industrie, en particulier à l'exportation. Les PME sont les plus touchées, leur survie dépend souvent de la rentabilité de produits anciens ou génériques.

Il nous semble donc nécessaire pour redonner confiance à l'industrie pharmaceutique et rétablir ses chances face à la concurrence étrangère, d'assurer une évolution progressive des prix vers le niveau international moyen. Le système de fixation des prix en vigueur actuellement présente un certain nombre d'avantages et peu nombreux sont ceux qui le remettent totalement en cause. Nous étudierons tout d'abord quelques mesures possibles immédiatement à l'intérieur du système actuel avant d'examiner à quelle condition peut être envisagée une refonte totale.

5.1. - ADAPTATIONS PONCTUELLES DU SYSTEME ACTUEL

5.1.1. - Une plus grande efficacité administrative

Les procédures administratives et les critères de décisions peuvent être modifiés pour plus d'efficacité. La lenteur des décisions en matière d'AMM et de fixation de prix constitue une gêne pour les industriels : la rentabilisation des molécules est retardée et le temps de protection par les brevets diminue. Il semble possible que les quatre administrations concernées se concertent pour réduire la durée des procédures. Par contre la décision d'être lents souvent prise par les pouvoirs publics pour l'application des conventions irrite à juste raison les dirigeants de laboratoire. En effet, il semble que l'administration joue sur les délais d'attribution des hausses afin de réaliser des économies, ce qui rend les règles du jeu très peu claires et nuit aux bonnes relations entre elle et les entreprises.

.../...

5.1.2. - Le prix des nouveaux produits : une prime à l'innovation

L'impact financier global de l'introduction d'un nouveau médicament devrait être mieux étudié, en particulier la réduction des dépenses hospitalières, afin de mieux appréhender le potentiel d'économies de l'innovation pharmaceutique et d'en tenir compte lors de la fixation du prix.

Accorder des prix élevés aux produits innovants (prix européen moyen par exemple) permettrait d'en faciliter le développement international et de renforcer les entreprises les plus performantes, quitte à laisser ensuite ce prix diminuer.

5.1.3. - Une prime à l'exportation

Il est important lors de la fixation du prix d'un nouveau médicament de tenir compte des engagements de l'industriel à l'exportation : un produit qui s'exporte est a priori de bonne qualité, et la collectivité y gagne en balance commerciale à condition que le produit soit bien d'origine française. Un tel système avait été mis en place en 1980 : les produits ayant un taux d'exportations supérieur à 40% pouvaient bénéficier du prix européen moyen. Ce seuil avait été calculé pour assurer un équilibre entre les dépenses de remboursement supplémentaires et les recettes d'impôts et de balance commerciale. Les contrôles réalisés a posteriori ont montré que l'équilibre avait été respecté.

Il faudrait rétablir une procédure de ce type pour rehausser le prix des médicaments largement exportés, et l'étendre aux produits nouveaux afin d'en accentuer les effets. On aboutira ainsi à l'alignement sur les prix internationaux pour les produits fortement exportés.

Il faut bien noter cependant qu'une telle mesure est en contradiction avec le principe de prix homogènes dans une même classe thérapeutique.

5.1.4. - Réorienter la politique conventionnelle

Il semble nécessaire de rendre plus automatique l'attribution de hausses conventionnelles : tout d'abord afin de redonner confiance aux industriels qui ont besoin de programmer leurs investissements avant la décision de hausse, le caractère fluctuant des enveloppes des conventions et des dates de libération de ces enveloppes étant particulièrement gênants, d'autre part parce que le système conventionnel actuel ne garantit pas l'absence d'arbitraire et de ségrégation entre les entreprises.

Les critères des conventions sont à revoir dans une certaine mesure. En effet, actuellement ils privilégient nettement l'axe recherche, et ce d'autant plus que c'est un domaine où les industriels peuvent facilement et sont naturellement enclins à prendre des engagements importants. Cependant, ainsi que nous l'avons expliqué plus haut (partie II du présent rapport), on peut se demander si la recherche est vraiment en perte de vitesse importante comme beaucoup le pensent. Par contre il apparaît clairement de notre étude que c'est dans le domaine de l'exportation, notamment vers les pays les plus développés, et de l'investissement que les carences sont les plus flagrantes : il convient donc de leur donner la priorité.

Au sein de chacun de ces axes, recherche, exportation, investissement, les conventions auront à financer plus fortement les projets à long terme. Par exemple :

- financer mieux la recherche amont que les études cliniques. Lorsque seules ces dernières sont réalisées en France, leur financement par l'Etat se ramène à une subvention à l'importation. Par contre les recherches fondamentales effectuées aussi bien par les laboratoires publics que privés sont un investissement à très long terme (au moins 10 ans) qu'il convient d'encourager. Toutefois il faut éviter de glisser par extension dans le travers dangereux qui consisterait pour l'administration à vouloir juger elle-même de la qualité de la recherche des entreprises : en effet s'il est souhaitable que celle-ci s'interroge sur la valeur de sa recherche, son éventuelle réorientation ou les risques d'une fuite en avant des budgets de R et D, il apparaît fort dangereux que l'administration essaie de le faire à sa place.
- en matière d'export, aider par exemple au financement d'antennes commerciales à l'étranger, à la création de réseaux commerciaux ou à l'acquisition d'entreprises étrangères, en particulier sur les pays d'accès difficile mais présentant des marchés importants comme les USA et le Japon.
- En ce qui concerne les investissements, il faut par exemple, financer différemment la rénovation de bureaux et la mise aux normes GMP d'une usine.

Mais financer des projets à long terme implique de considérer en priorité les moyens mis en oeuvre par les industriels plutôt que de juger les résultats à court terme. Ainsi, actuellement les efforts à l'exportation sont jugés et financés suivant les résultats sur la balance commerciale, ce qui revient à récompenser les efforts faits il y a plusieurs années et incite à tirer parti des marchés les

.../...

5.2. - REDEFINIR LES CONTRAINTES

La consommation de médicaments passe par quatre acteurs, le médecin, le malade, la sécurité sociale et les laboratoires. Actuellement, les contraintes pèsent presque exclusivement sur la sécurité sociale qui les répercute sur l'industrie sous forme d'un contrôle sévère des prix et de la publicité : le médecin est libre de prescrire et le malade de consommer, d'autant plus qu'il ne supporte que 20% du coût en moyenne.

Augmenter le prix des médicaments tout en conservant l'équilibre du budget de la sécurité sociale suppose que l'une ou l'autre des deux conditions suivantes soit remplie : ou le malade supporte une part plus grande des frais, ou il diminue sa consommation de médicament, toutes les combinaisons intermédiaires étant possibles. Une nouvelle augmentation des charges sociales ne nous paraît pas envisageable.. Il s'agit donc de trouver une nouvelle forme de répartition des contraintes entre les acteurs. Notre propos n'est pas de trouver la meilleure solution mais simplement d'apporter un éclairage sur les problèmes posés par toute réforme du système.

Commençons par examiner les systèmes en vigueur dans les principaux pays qui possèdent une industrie pharmaceutique.

5.2.1 - Les modèles étrangers :

- aux USA, le prix des médicaments est libre, ainsi que la marge des pharmaciens. L'importance des produits OTC rétablit une certaine concurrence. La couverture sociale est très faible : 14% des dépenses sont prises en charge en moyenne. Les Américains ont recours à un système d'assurance individuelle. La contrainte est donc très forte sur le malade et il s'établit une régulation entre l'offre et la demande.

- en RFA, les prix sont libres à la production sauf dans des cas de monopoles, les marges de la distribution sont définies mais l'absence de numerus clausus permet une certaine concurrence. Les prescriptions des médecins salariés sont par contre sévèrement contrôlées et la consommation en volume bien moindre qu'en France.

D'autres pays étrangers comme la Suisse et la Grande-Bretagne ont un régime voisin avec un profil médical plus strict et un contrôle des prix moins sévère qu'en France (contrôle a posteriori du profit des entreprises).

.../...

Le système japonais est très particulier : les médicaments sont distribués en partie par les médecins, à un prix fixé par l'administration. Par contre, le prix de cession des médicaments aux médecins est libre : la marge ainsi dégagée représente 60% de la rémunération de ces derniers.

Il faut noter que dans tous les pays possédant une industrie pharmaceutique forte, les prix à la production et souvent les prix de vente sont libres et plus élevés qu'en France. Mais cet atout va souvent de pair avec une protection sociale moindre et un contrôle de la prescription accru. Toute modification radicale du système actuel dans un tel sens est bien évidemment exclue, mais des réformes progressives sont envisageables.

5.2.2. - Un enjeu limité pour la Sécurité Sociale

Le secteur médicament est très contrôlé par la DSS, parce que c'est une des parties des dépenses de protection sociale les plus faciles à maîtriser. Mais l'enjeu est limité. L'importance des dépenses pharmaceutiques dans le budget social est relativement faible (chiffres 1982) :

- 2,8% des dépenses sociales
- 3,8% des dépenses de Sécurité Sociale
- 12,7% des dépenses du régime général.

En particulier, la part de l'hospitalisation est nettement plus forte (53% du régime général) et en constante augmentation.

La consommation de médicament tient également une faible place dans la consommation des ménages (2,2%). Le prix du médicament n'est donc pas un facteur important d'inflation ni de déséquilibre de la Sécurité Sociale, mais plutôt une source d'économie en dépenses hospitalières.

Par contre, la consommation pharmaceutique atteint un niveau tel en volume qu'il semble contraire à un objectif de santé publique optimale : la Sécurité Sociale estime que 15% de son budget médicament est dû aux maladies iatrogènes (c'est-à-dire provoquée par les médicaments eux-mêmes). Il est donc nécessaire d'essayer de ramener la consommation de médicaments en France au niveau de celle de pays comme la RFA, (une ordonnance allemande comporte en moyenne moins de deux produits contre 3,6 en France !) et pour cela de revoir les réglementations qui conduisent à cette gabegie.

5.2.3. - Responsabiliser le médecin

Bien que le médecin ne supporte pas financièrement le prix du médicament, il lui est possible de diminuer les prescriptions et de les orienter vers les produits les meilleurs marchés.

Il ne peut cependant exister que des mesures incitatives vis-à-vis d'une médecine libérale :

- à long terme par une meilleure formation universitaire : en effet l'enseignement de la thérapeutique et de l'économie de la santé est actuellement insuffisant ;

- par le développement de la diffusion des fiches de transparence et l'accélération de leur réalisation avec une mise à jour annuelle ; création de banques de données sur les médicaments ;

- à plus court terme par une responsabilisation accrue dans le cadre des conventions avec la Sécurité Sociale. (création d'un profil médical plus strict).

Il faut noter que la majeure partie de l'information médicale est entre les mains des industriels, ce qui ne peut aller vers une modération de la prescription même s'il faut souligner la haute qualité éthique de la plupart d'entre eux.

La limitation des budgets de publicité des industriels ne peut suffire, il faut mettre en place d'autres systèmes de formation continue du médecin, encourager la création d'une presse indépendante telle que la revue "Prescrire".

5.2.4. - Modifier la rémunération de la distribution

Tant que les pharmaciens d'officine seront rémunérés au prorata de leurs ventes, ils auront intérêt à favoriser prix et consommation élevés.

Si l'industrie bénéficie d'une mise au niveau international de ses prix, il semble difficile de garder un mode de rémunération au pourcentage pour la distribution, sauf à accepter une augmentation des revenus de ce secteur déjà très protégé et un coût pour la collectivité injustifié. Plusieurs modalités de régulation sont envisageables :

- négociation annuelle des taux de marge ou des remises à la Sécurité Sociale ;

- instauration d'un taux de marge décroissant par tranche de prix ;

- rémunération à l'acte, par ordonnance ou par produit vendu.

.../...

L'opposition des pharmaciens d'officine est à craindre. Ils ont déjà en 1982 et 1983 vu baisser leurs marges. Il est bien évident que la mise en place de l'un ou l'autre de ces systèmes revient à opérer un transfert sensible des revenus au sein du secteur pharmacie.

La salarisation des pharmaciens ne paraît pas souhaitable non plus, malgré leur vocation de service public. Outre l'opposition de la profession, il faut prendre en compte les problèmes de motivation, et le coût financier considérable pour la collectivité du rachat des fonds de commerce.

La suppression du numerus clausus est probablement une condition préalable à l'établissement d'une concurrence par les prix. Les ententes sont trop faciles au sein d'une profession si fermée : les taux de marge appliqués sont toujours aujourd'hui les maximums autorisés. Par contre, la remise en cause du principe selon lequel la distribution pharmaceutique doit être placée sous la responsabilité de pharmaciens diplômés, ne paraît pas envisageable, sauf pour les produits "grand public" et la parapharmacie.

Le mode de rémunération des pharmaciens est une des causes majeures du faible développement des génériques, le syndicat des pharmaciens d'officine a été jusqu'à préconiser un véritable boycott des produits les moins chers.

5.2.5. Responsabiliser le malade

Dans un premier temps, deux niveaux d'action sont envisageables :

- Par l'information des consommateurs : ils peuvent être sensibilisés au coût et à l'efficacité relative des médicaments, pour améliorer le dialogue avec le médecin et diminuer la "demande" de médicaments. Le succès des ouvrages traitant de la médication familiale atteste d'un besoin d'information du public. Mais ce type d'information n'est réaliste que pour les médicaments de confort ou les traitements les plus banals.

- Par une augmentation de la charge financière supportée par le malade. Plusieurs systèmes peuvent être conjugués :

- . baisse uniforme des taux de remboursement. L'économie pour la Sécurité Sociale est chiffrée à 3,4 milliards de francs pour une baisse de 10% (passage des taux actuels de 40 %, 70 %, 100 % à des taux de 30 %, 60 %, 90 %), à 2 milliards de francs en conservant les remboursements à 100% (taux de 30 %, 60 %, 90 %) ;

. le déremboursement de certains produits : il faut éviter les effets de transferts entre classes thérapeutiques. Les industriels s'opposent à ce type de mesure qui nuit à l'image du produit vis-à-vis de l'étranger et donc aux exportations. Le remboursement est en effet comme un label de qualité. Il en est de même du passage du taux de remboursement de 70 à 40%, qui revient à réserver le produit aux maladies "sans caractère habituel de gravité".

Les médecins craignent aussi que le non remboursement du "petit risque" n'amène à négliger certaines affections qui peuvent alors évoluer vers un "grand risque" ;

. institution d'un ticket modérateur d'ordre public : l'échec des précédentes tentatives en 1981 a permis de démontrer la force de la mutualité en France !

. suppression (ou limitation) de la 26ème maladie, c'est à dire la suppression du ticket modérateur au dessus d'une valeur de 80 F par mois sur une période de six mois au moins, ce qui par effet de seuil, incite à gonfler artificiellement les ordonnances. L'économie est estimée à 4%, soit près de 1 milliard de francs.

Aller au delà de ces mesures à effet limité, amène à la libération des prix des médicaments.

5.3. VERS UN DOUBLE PRIS DU MEDICAMENT

A la fin de cette étude, il semble clair que les pouvoirs publics doivent faire face à un problème double : augmenter les prix industriels des médicaments et limiter la consommation. Une réforme de la fixation des prix des médicaments a une répercussion immédiate sur le mode de protection sociale : une véritable réforme du système doit être globale.

Une libéralisation totale des prix, au niveau des industriels comme des pharmaciens impliquerait une moindre couverture sociale, à l'exemple du modèle américain. Une telle libéralisation ne préserverait pas l'égalité des français devant les soins et n'est en fin de compte souhaitée par personne.

A l'opposé, une solution facile et séduisante pour l'administration serait d'étendre son contrôle du médecin et du malade afin de limiter la consommation et de plafonner les revenus de la distribution, ce qui permettrait d'augmenter les prix industriels. Cette voie extrême nous semble irréaliste et conduirait vraisemblablement à la démobilisation des divers acteurs.

.../...

La solution qui retient l'attention de beaucoup est celle du "découplage" entre prix de vente et prix de remboursement, qui pourrait être calculé en fonction du coût moyen de traitement par classe thérapeutique. Ce système permet de rétablir une certaine concurrence (à condition que le prescripteur, et éventuellement le malade, dispose de l'information suffisante pour faire des arbitrages entre gain thérapeutique et coût), de faciliter l'accès au marché international, et de rétablir la compétitivité des entreprises.

Cependant un tel système de responsabilisation repose sur la capacité d'arbitrage économique du malade entre ce que coûte un médicament et ce qu'il est susceptible de lui apporter : or il est douteux qu'un malade dispose des compétences ou du recul nécessaires pour faire un tel choix de façon absolument cohérente. Dans la pratique l'arbitrage risque donc de se réduire à une confrontation entre pouvoir d'achat et prix du médicament.

En outre ce double prix du médicament risque d'aboutir à une santé à deux vitesses : le malade peu fortuné pouvant être contraint de recourir à un médicament peu performant, mais bon marché, faute de pouvoir payer un produit plus efficace, mais plus coûteux.

Il faut alors dissocier l'aide sociale de l'assurance, cette dernière devant être payée à son vrai prix. Nous sommes alors devant un problème de choix de société qu'ils nous appartient encore moins de discuter...

Un travail à poursuivre...

Nous avons suivi quelques pistes qui nous ont permis de conclure à un avenir possible pour les petits et moyens laboratoires pharmaceutiques. Il serait intéressant d'approfondir cette étude et d'affiner les points suivants:

- De quels centres de recherche sont issues les molécules commercialisées depuis cinq ans, voire dix ans, en France et à l'étranger?

- Quelle est l'influence des regroupements d'entreprises sur la créativité de chacune? Comment, par exemple, l'organisation du groupe Sanofi confère-t-elle des avantages ou des inconvénients à chacun de ses constituants?

- Dans les principaux pays concurrents, l'industrie pharmaceutique est relativement peu concentrée et les PME semblent jouer un rôle important. Qu'en est-il exactement?

ANNEXE 1

Quelques définitions

Nombre de médicaments

3000 Substances actives, 4200 Produits ou spécialités

On appelle produit tout médicament spécialisé contenant une substance de base et vendu sous une même dénomination (quels que soient les associations, dosages, formes d'administration ou modèles divers sous lesquels il est vendu).

8000 Présentations

On appelle présentation chaque association, dosage, forme d'administration ou contenance différente d'un même produit.

Taux de remboursement

100% pour "les médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux"

40% pour "les médicaments principalement destinés au traitement des troubles et affections sans caractère habituel de gravité"

70% pour les autres médicaments.

Ticket modérateur

Part du prix des médicaments laissée à la charge du consommateur (ou de sa mutuelle). Pour les produits remboursés à 70%, il est de 30%.

26è maladie

Au delà d'un ticket modérateur de 80F par mois sur une période de 6 mois, l'assuré est remboursé à 100% quel que soit le taux de remboursement du médicament.

FDA (Food and Drug Administration)

Cette administration américaine édicte des règles sanitaires connues comme les plus sévères au monde.

GMP (Good Manufacturing Practices)

Normes de fabrication américaines, les plus sévères actuellement.
(BPF Bonnes Pratiques de Fabrication en français)

GLP (Good Laboratoring Practices)

Normes américaines au niveau des laboratoires.

AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)

Autorisation accordée par le Ministère de la Santé, obligatoire pour vendre une spécialité pharmaceutique.

SNIP (Syndicat National de l'industrie Pharmaceutique)

Syndicat professionnel dont les membres sont aussi bien des grands laboratoires nationalisés que des petits et moyens laboratoires.

ANNEXE 2

Les médicaments les plus vendus en 1983 (% du marché mondial)

Antibiotiques	13.1%
Antirhumatismaux	4.6%
Cardiovasculaires	4.4%
Antiacides-Antiulcéreux	4.3%
Analgésiques	4.1%
Tranquillisants et sédatifs	4.0%
Vitamines	3.6%
Voies respiratoires	3.2%
Vasodilatateurs périphériques	2.9%
Bêta-bloquants	2.7%
Hormones sexuelles	2.5%
Diurétiques	2.3%
Solutions parentérales hospitalières	2.3%
Antihypertenseurs	2.1%
Antiasthmiques	2.1%

Chiffre d'affaires à la production en spécialités pharmaceutiques pour la médecine humaine (en millions de francs courants)
et indice annuel d'évolution de la production (en valeur et en volume)

Années	C.A. France	C.A. (1) exportation	Total C.A. hors taxes	Indice valeur (F. courants)	Indice volume (2)
1970	6 105	910	7 015	100	100
1975	11 006	1 954	12 960	185	158
1976	12 070	2 175	14 245	203	161
1977	13 355	2 646	16 001	228	165
1978	16 023	3 132	19 155	273	179
1979	17 326	3 782	21 108	301	187
1980	20 063	4 859	24 922	355	202
1981	24 260	5 315	29 575	422	217
1982	27 398	6 212	33 610	479	232
1983	30 773 (e)	7 392	38 165	544	252

(1) Le chiffre des exportations est celui qui ressort des statistiques douanières, position 30-03 pour la période 1970-1980. Depuis 1981 les chiffres sont tirés des enquêtes de branches. Source: SNIP.

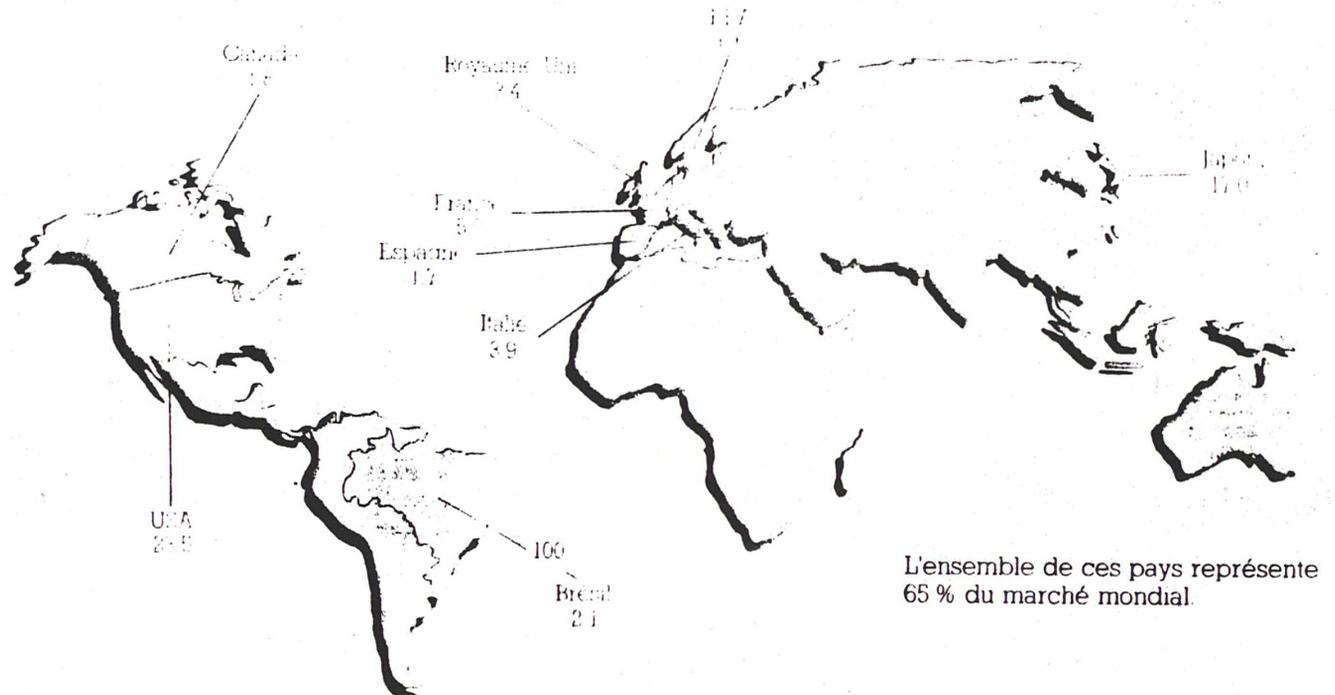
(2) L'indice volume est obtenu en déflatant l'indice valeur par l'indice des prix à la production.

(e) Estimation

Sources: SNIP Enquêtes annuelles obligatoires, INSEE Statistiques des Douanes

Marché pharmaceutique mondial par région en 1983

en 1983 (en %)



EUROPE OUEST 25,0 %

Dont CEE 20,6 %

AFRIQUE 3,3 %

ASIE SUD-EST 1,6 %

ASIE CENTRALE 1,7 %

ASIE OUEST 2,5 %

ASIE DE L'EST 23,5 %

EUROPE DE L'EST 10,3 %

AMERIQUE DU NORD 26,7 %

Dont U.S.A 23,5 %

AMERIQUE DU SUD 4,5 %

Source: IMS - Pharmaceutical Market Letter

ANNEXE 3 POTENTIEL D'INNOVATION DES DIVERS PAYS

Nouvelles substances actives par pays de découverte (1961-1980)

Années de la 1 ^{re} introduction	USA	France	RFA	Japon	Italie	Suisse	Pays de l'Est	Grande-Bretagne	Scandinavie	Bénélux	Espagne	Autriche	Autres pays*	Total
1961	31 (1)	12	11	7	4	12 (1)	3	6 (1)	4 (1)	2	—	3	—	93
1962	20	21	15	4	7	8	—	4	5	7	—	—	2	93
1963	22 (1)	21	17 (1)	12	2	7	2	9	4	2	1	1	—	99
1964	15	8	14	8	4	6	5	4	2	1	—	2	1	70
1965	13	14	10	13	6	7	2	4	1	1	—	2	—	73
1966	22	19	7	8	3	3	8	4	3	4	1	1	1	84
1967	20 (1)	19	8	7	5	8	9	5 (1)	3	—	1	3	—	87
1968	30 (2)	17 (1)	12 (1)	7	7 (1)	5 (1)	5	4	3	3	2	1	1	84
1969	18 (1)	23	11	5	9	3	9	3 (1)	2	3	—	—	—	85
1970	21 (1)	18	7 (1)	7	1	6	4	2	2	1	1	2	—	71
1971	25	16	5	11	7	6	9	2	3	4	1	—	2	91
1972	14	13	4	9	9	3	8	3	1	2	—	—	1	67
1973	10	18	14 (1)	1	8	9 (1)	9	3	1	2	3	—	—	77
1974	17 (1)	13	9 (1)	14	4	5	4	4	3	3	2	1	—	77
1975	15	7	12	8	5	8 (1)	11	4	1 (1)	1	2	—	—	74
1976	17 (1)	8	9 (1)	2	7	2	5	3	5	1	1	1	—	60
1977	14	6	13	7	11	3	1	6	2	—	2	1	1	67
1978	12	10	7 (1)	7	4	4 (1)	2	4	2	2	1	—	—	54
1979	14	6	7	7	7	—	1	—	1	1	2	—	—	45
1980	13 (1)	2	9 (1)	11 (1)	9	4 (2)	—	—	2 (1)	—	1	—	—	48
	353 (10)	271 (1)	201 (8)	155 (1)	119 (1)	109 (7)	97	74 (3)	50 (3)	88	21	18	9	1 498
en %	23,56	18,09	13,42	10,35	7,94	7,28	6,48	4,94	3,34	5,84	1,40	1,20	0,60	

* Argentine, Australie, Inde, Canada, Portugal

Les chiffres entre parenthèses indiquent qu'une ou plusieurs substances ont été développées simultanément dans un ou plusieurs autres pays.

A partir de 1972, les molécules découvertes par les laboratoires du groupe Roussel Uclaf sont attribuées à la RFA dans ce tableau.

Source: L. Rees Arndt (Die Pharmazeutische Industrie 40, n° 11, 1982)

Nouvelles substances actives par pays de découverte et par période

Pays de la 1 ^{re} introduction	1961-1980			1970-1980			1975-1980		
	Nombre de nouvelles substances actives	% du total	rang	Nombre de nouvelles substances actives	% du total	rang	Nombre de nouvelles substances actives	% du total	rang
USA	353	23,6	1	172	23,6	1	85	24,5	1
FRANCE	271	18,1	2	117	16,0	2	39	11,2	5
RFA	201	13,4	3	96	13,2	3	57	16,4	2
JAPON	155	10,3	4	84	11,5	4	42	12,1	4
ITALIE	119	7,9	5	72	9,9	5	43	12,4	3
SUISSE	109	7,3	6	50	6,8	6	21	6,1	6
PAYS de l'EST	97	6,5	7	54	7,4	6	20	5,8	7
GRANDE BRETAGNE	74	4,9	8	31	4,2	8	17	4,9	8
SCANDINAVIE	50	3,3	9	23	3,2	9	13	3,7	9
BENELUX	38	2,5	10	15	2,1	11	4	1,2	11
ESPAGNE	21	1,4	11	16	2,2	10	9	2,6	10
AUTRICHE	18	1,2	12	5	0,7	12	2	0,6	12
AUTRES PAYS	9	0,6	13	4	0,6	13	1	0,3	13
	1 498			730			347		

Source: «Die Pharmazeutische Industrie» enquête de Miss REES ARNDT 1982

A partir de 1972, les molécules découvertes par les laboratoires du groupe Roussel Uclaf sont attribuées à la RFA dans ce tableau.

**MOLECULES EN COURS DE
DEVELOPPEMENT DANS DIVERS GRANDS
GROUPES INTERNATIONAUX**

Classement au niveau mondial	Groupe	Nombre de molécules en cours en 1982	Chiffre d' affaires en 1982 M\$
1	Hoffmann-La Roche (SCH)	102	1510
2	Hoechst (RFA)	79	2070
3	Bristol Myers (USA)	78	1360
4	American Home Products (USA)	69	2144
5	Merck and Co (USA)	67	2217
6	Ciba-Geigy (SCH)	67	2050
7	Johnson & Johnson (USA)	65	1120
8	Upjohn (USA)	58	1210
9	Roussel-Uclaf (F)	55	560
10	Sandoz (SCH)	54	1420
13	Beecham (GB)	49	780
16	Boehringer Ing. (RFA)	47	1210
20	Rhône-Poulenc (F)	44	900
23	Schering (USA)	41	730
31	Sanofi (F)	31	610
68	Glaxo (GB)	16	990

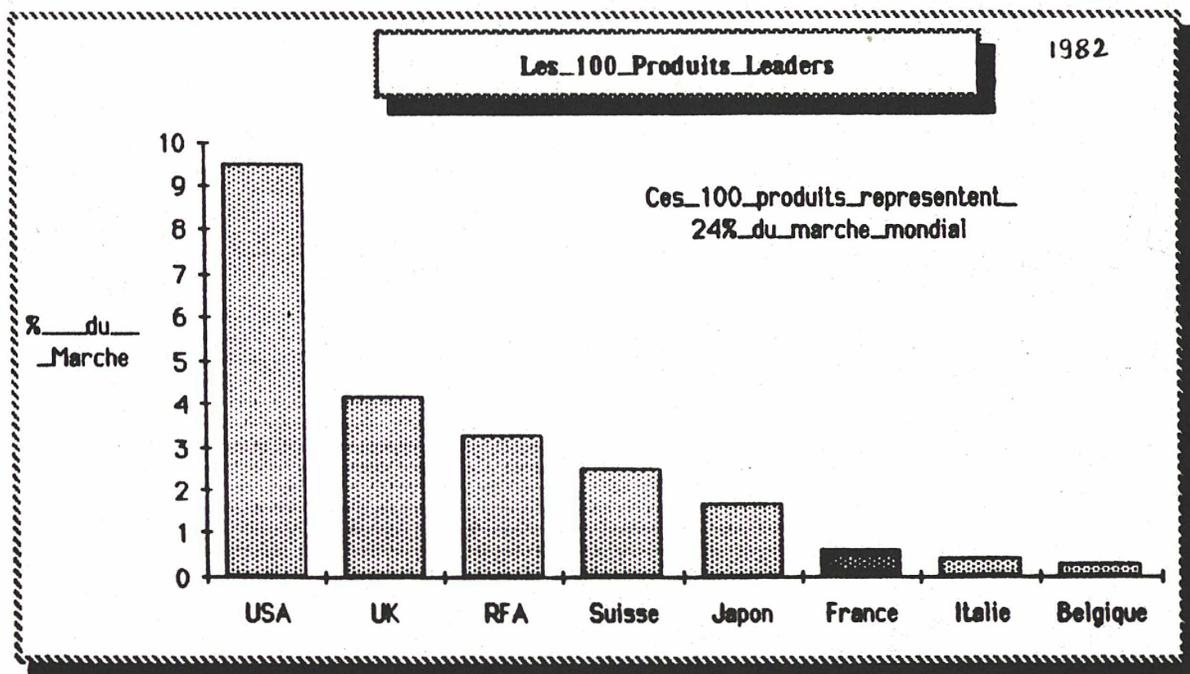
Source: Direction de la prévision (Ministère des finances)

Nouveaux principes actifs mis sur le marché mondial de 1965 à Mars 1982.

(Les 6 pays de commercialisation considérés sont: USA, Japon, UK, France, RFA, Italie)

Pays découvreur	nombre de molécules commercialisées sur au moins 4 pays	nombre de molécules commercialisées sur les 6 pays
USA	89.5	25.5
UK	24.5	9.5
Suisse	18	4
Japon	16	4
RFA	16	3
France	15	1
Belgique	9	1
Italie	8	3
Danemark	4	1

Source: à partir de New Drug Analysis, Europe, Japon, USA, Volumes 1 à 11, 1967 à 1981
Micromedex INC. Division de Haen.



Source: IMS MIDAS.

ANNEXE 4

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Budgets de R & D dans divers pays (en MF)

Pays	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983
France	1172	1361	1619	1951	2386	2891	3602	4295
USA	4361	4834	4915	5284	6148	9590	14180	19295
Japon	?	2197	3149	3200	3714	5326	6525	?
GB	1033	1287	1644	2018	2747	3635	4806	6000
RFA	2282	2858	3369	3661	4187	4822	5626	6948
Italie	498	551	653	816	958	1387	1758	2195

Source: DICTD (Ministère de l'industrie)

Part du C.A. investie en recherche dans divers secteurs industriels en 1982

Construction aéronautique	17.6%
Electronique	14.5%
Industrie pharmaceutique	12.5%
Informatique	6.1%
Ensemble de l'industrie	3.5%

Source: SNIP

ANNEXE 5 ECHANGES DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Exportations de médicaments des principaux pays producteurs

Position 30-03 de la nomenclature douanière (ou 541-7 CTCl)
(en millions de francs français)

	1970	Rang en 1970	1975	1980	1983	Rang 1983
R.F.A.	1 845	1	2 909	5 831	9 970	1
Royaume-Uni	1 396	2	2 420	5 109	8 812	2
France	910	5	1 954	4 859	7 849	3
U.S.A.	979	4	1 156	2 973	7 775	4
Suisse	1 104	3	2 131	4 318	7 447	5
U.E.B.L.	380	7	973	2 315	4 104	6
Pays Bas	438	6	750	1 635	2 727	7
Italie	311	8	601	1 292	2 710	8
Danemark	215	9	446	1 002	2 396	9
Japon	172	10	144	264	603	10

Source: OCDE. Les statistiques sont exprimées en dollars, la conversion en FF est établie au cours moyen annuel du dollar.

Structure des exportations de médicaments en 1982 pour les principaux pays producteurs de l'O.C.D.E.:

(en pourcentage)

Destinataires	Pays producteurs									
	RFA	Roy. Uni	Suisse	France	USA	UEBL	Italie	Danemark	Jap	
Europe	56,0	43,7	50,7	39,4	33,6	73,5	33,3	69,1	14,2	
Afrique	8,5	16,9	8,1	43,9	2,9	6,8	12,5	6,2	1,6	
Amérique	6,9	7,1	5,8	4,6	28,0	2,8	20,8	10,3	18,7	
Asie	26,7	28,7	34,5	11,1	33,0	16,5	32,4	12,8	65,1	
Océanie et divers	1,9	3,6	0,9	1,0	2,5	0,4	1,0	1,6	0,4	
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Total en millions de FF	8 632	7 859	6 278	6 563	5 644	3 349	2 216	1 799	468	

Source: OCDE.

Les premiers pays acheteurs de médicaments français en 1983 (en millions de francs)

	Valeur 83	Rang 83	Valeur 82	Rang 82
Algérie	1 322	1	971	1
RFA	975	2	839	2
UEBL	565	3	459	3
Pays Bas	344	4	291	6
Côte-d'Ivoire	339	5	298	5
Royaume-Uni	332	6	242	8
Tunisie	330	7	333	4
Suisse	288	8	182	10
Cameroun	269	9	203	9
Italie	209	10	177	11
Réunion	169	11	138	12
Japon	143	12	258	7
Sénégal	128	13	110	15
Arabie Saoudite	116	14	115	13
Congo	114	15	98	16

**Part des marchés détenus par les firmes
selon leur nationalité**

NATIONALITE DES FIRMES en %

Marché	Locales	USA	RFA	GB	France	Benel.	Italie	Suisse	Japon
USA	81.7	81.7	3.6	4.4	0.0	0.1	0.1	9.8	0.0
Japon *	85.5	6.8	3.7	1.1	0.0	0.2	0.0	2.8	85.5
RFA	59.7	18.0	59.7	2.4	2.0	4.1	0.5	11.6	0.0
France	56.4	18.9	10.5	4.1	56.4	2.1	0.1	6.8	0.0
Italie	49.7	17.9	15.5	3.5	2.1	0.3	49.7	10.5	0.0
GB **	34.7	35.7	8.4	34.7	3.5	2.2	0.2	10.5	0.0
Argentine	41.5	24.9	13.9	3.5	0.6	0.3	2.6	10.8	0.0

Source: IMS 1980

* Marché hospitalier inclus

** Produits de prescription seulement

Balance commerciale des principes actifs

En MF

Année	Exportations	Importations	Solde
70	435	1132	-697
75	613	1762	-1149
80	1151	3038	-1187
81	1656	3361	-1705
82	3367	5040	-1673
83	4103	5874	-1771
84	5196	6819	-1623

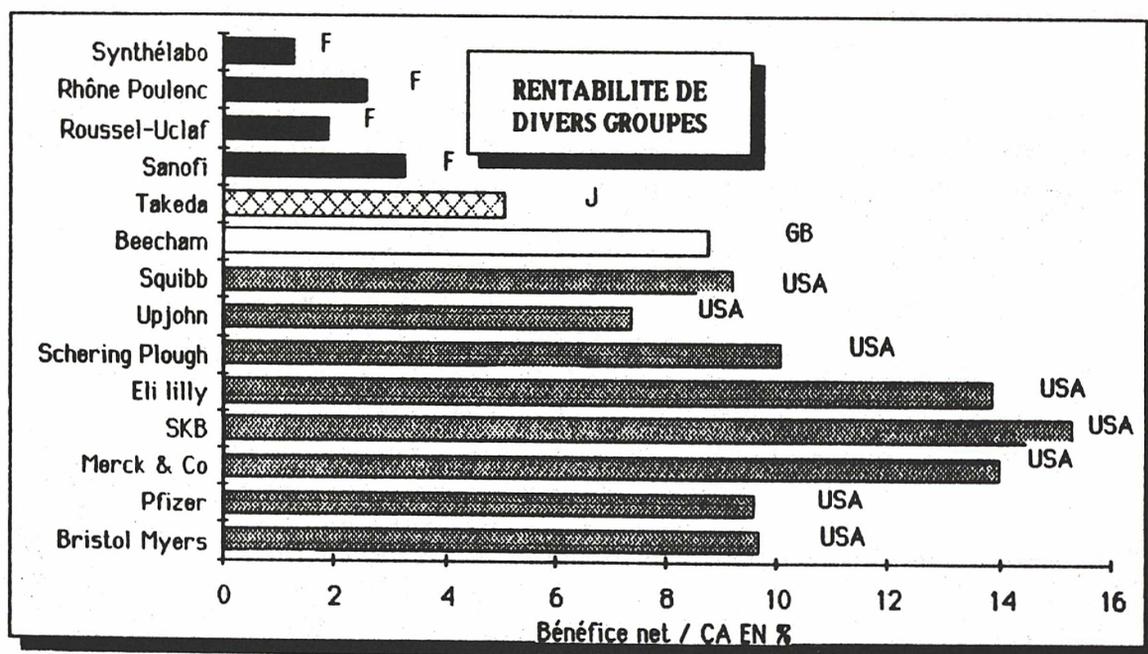
Source: DICTD (Ministère de l'industrie)

Echanges techniques internationaux - Produits pharmaceutiques : répartition du montant des recettes et des dépenses entre les principaux pays

	Répartition des dépenses (en % du total)			Répartition des recettes (en % du total)		
	1975	1980	1982	1975	1980	1982
Etats-Unis	33,5	41,8	41,4	30,4	12,9	26,8
Suisse	27,5	32,1	32,1	9,6	14,1	6,6
RFA	8,6	6,5	5,8	11,4	13,1	7,4
Grande Bretagne	5,2	3,1	4,7	19,6	17,8	21,6
Italie	1,9	4,0	4,5	7,4	11,0	10,4
Japon	nd	2,6	3,2	5,1	7,7	9,8

Source: Ministère de l'Industrie service de la propriété industrielle.

ANNEXE 6



Source: Rapports d'activité

ANNEXE 7

CLASSEMENT MONDIAL DES GROUPES PAR LEURS VENTES
PHARMACEUTIQUES (1982)

Source : Chemical Age

Rang	Groupe	Pays	Ventes estimées (en MUSD)
1	Hoechst (y compris Roussel)	RFA	2.623
2	American Home Products	USA	2.500
3	Bayer	RFA	2.447
4	Merck & Co.	USA	2.419
5	Pfizer	USA	2.134
6	Ciba-Geigy	Suisse	2.054
7	Eli Lilly	USA	1.890
8	Smith Kline Beekman	USA	1.830
9	Baxter Travenol	USA	1.665
10	Bristol Myers	USA	1.650
11	Abbott Laboratories	USA	1.650
12	Hoffmann-La Roche	Suisse	1.512
13	Warner-Lambert	USA	1.450
14	Sandoz	Suisse	1.419
15	Takeda Chemical	Japon	1.269
16	Upjohn	USA	1.223
17	Boehringer Ingelheim	RFA	1.213
18	Rhône-Poulenc	France	1.165
19	Johnson & Johnson	USA	1.119
20	American Cyanamid	USA	1.110
21	Squibb	USA	978
22	Wellcome Foundation	GB	963
23	Sterling Drug	USA	957
24	Glaxo	GB	948
25	Schering-Plough	USA	930
26	ICI	GB	839
27	American Hospital Supply	USA	800
28	Sankyo	Japon	753
29	Dow Chemical	USA	752
30	Searle GD	USA	727
31	Schering	RFA	726
32	Beecham	GB	719
-	Roussel-Uclaf	France	715
33	Sanofi	France	710

Les premiers produits vendus en France

	PRODUIT	LABORATOIRE	NATIONALITE *
1	Tanakan	Beaufour	France
2	Tagamet	SKF	USA
3	Praxilène	Lipha	France
4	Sermion	Rhône-Poulenc	France
5	Duxil	Servier	France
6	Aldactazine	Searle	USA
7	Voltarène	Ciba-Geigy	Suisse
8	Aldomet	Merck-Chibret	USA
9	Lipanthyl	Fournier-Dijon	France
10	Josacine	Rhône-Poulenc	France
11	Temesta	Wyeth-Byla	USA
12	Fonzylane	Lafon	France
13	Clamoxyl	Beecham	GB
14	Rhinathiol	Synthélabo	France
15	Feldene	Pfizer	USA
16	Daflon	Servier	France
17	Sectral	Rhône-Poulenc	France
18	Hydergine	Sandoz	Suisse
19	Dogmatil	Delagrance	France
20	Tildiem	Dausse (Synthélabo)	France

Source: IMS 1984

* Nationalité du laboratoire qui commercialise le produit en France

Nombre d'entreprises de l'industrie pharmaceutique

Années	Entreprises industrielles	Pharmacies d'officine avec une annexe de fabrication	Total
1950	970	990	1960
1960	565	315	880
1965	400	131	531
1970	380	85	465
1975	347	54	401
1976	344	49	393
1977	341	44	385
1978	331	37	368
1979	332	32	364
1980	323	27	350
1981	320	25	345
1982	327	21	348
1983	331	18	349

Source: SNIP

Concentration du chiffre d'affaires

Pourcentage du chiffre d'affaires (1) réalisé par les principales entreprises juridiquement distinctes

	1970 %	1975 %	1980 %	1982 %
les 5 premières entreprises	16,8	15,1	15,3	15,2
les 10 premières entreprises	26,3	25,1	25,3	24,5
les 20 premières entreprises	39,6	39,1	39,7	39,4
les 50 premières entreprises	64,1	64,9	64,9	65,3
les 100 premières entreprises	84,4	85,3	86,2	87,3

(1) C.A. en spécialités pharmaceutiques pour la médecine humaine
Source: SNIP Enquêtes annuelles obligatoires

Concentration du C.A. en tenant compte des groupes

Nombre de groupes	Nombre d'entreprises			% du C.A. total		
	1975	1980	1982	1975	1980	1982
5 Premiers	25	31	38	28%	30%	32%
10 Premiers	36	43	51	40%	42%	45%
20 Premiers	59	63	72	56%	58%	61%
50 Premiers	104	112	122	80%	82%	84%
100 Premiers	162	173	182	94%	96%	97%

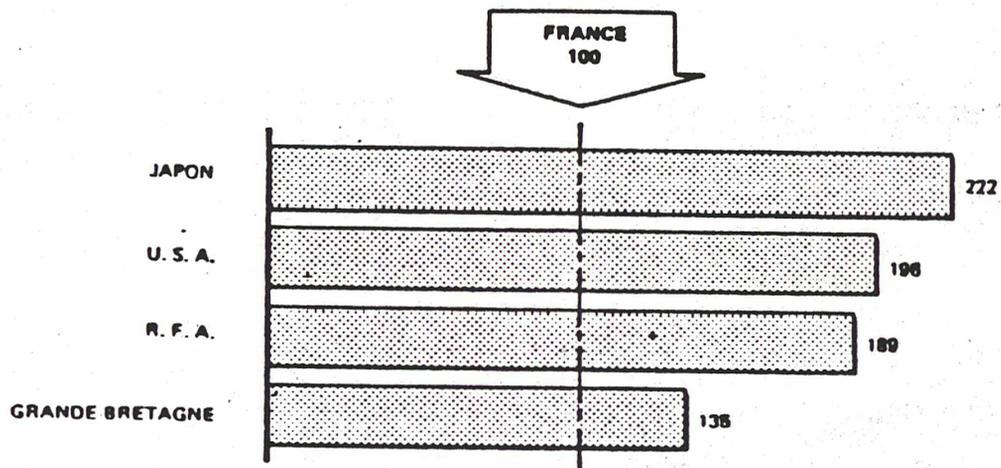
Source: SNIP

ANNEXE 8

LE PRIX DES MEDICAMENTS

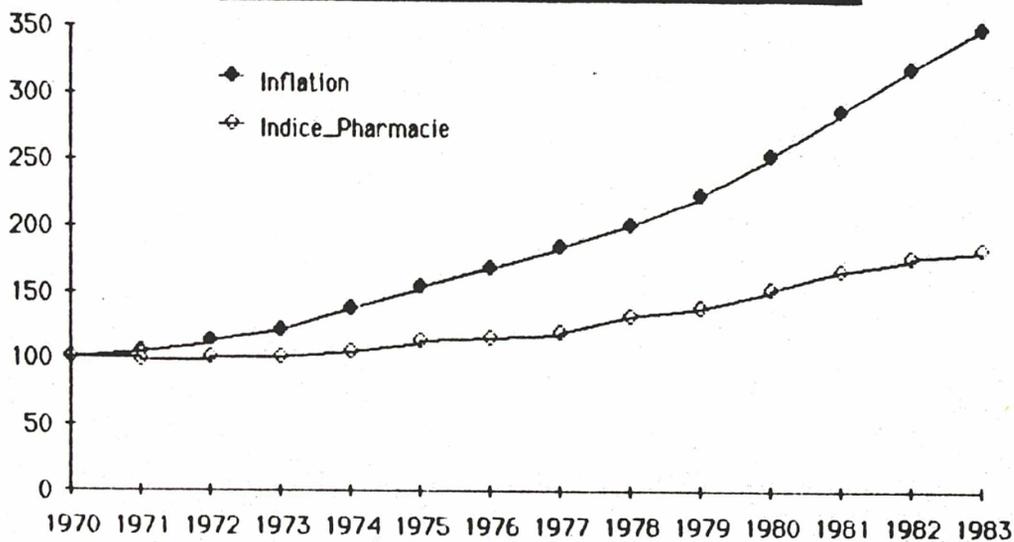
**DES PRIX FRANÇAIS NETTEMENT INFÉRIEURS
A CEUX DES AUTRES GRANDS MARCHÉS**

**COMPARAISON DE PRIX - MOYENNE DE 12 PRODUITS MAJEURS
AU PLAN MONDIAL**



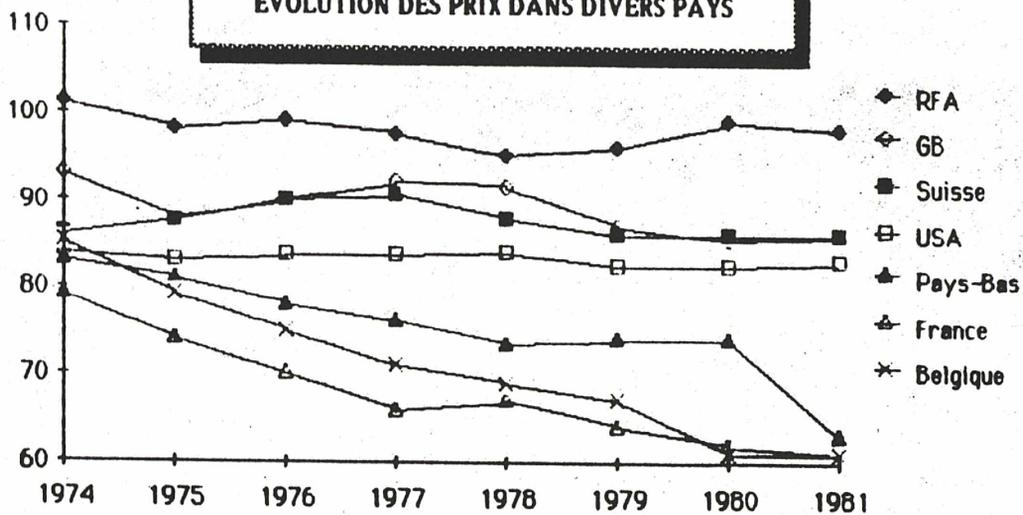
Source : IMS Septembre 1981.

Hausse des produits pharmaceutiques



Indice 100 en 1970

EVOLUTION DES PRIX DANS DIVERS PAYS



A N N E X E 9

MODALITES D'APPLICATION DES HAUSSES CONJONCTURELLES CONCERNANT
LES MEDICAMENTS REMBOURSABLES (1978-1983)

Date de la hausse	Pourcentage d'augmentation	Champ d'application	Modulation (champ d'application taux maximal admis)
15.4.78	2,5 %	Produits commercialisés depuis 2 ans au moins	Modulation de 5% admise pour les produits commercialisés depuis 2 ans au moins
1.9.78	2 %	Produits commercialisés depuis 2 ans au moins	Modulation de 4% pour les produits commercialisés depuis 2 ans au moins
1.7.79	3%	Produits commercialisés depuis 2 ans au moins.	Produits commercialisés depuis 2 ans au moins. Majoration maximale de 3% + 0,25 FR
15.2.80	3%	Produits commercialisés depuis 1 an 1/2 au moins	Pas de modulation
15.7.80	5%	Produits commercialisés depuis 1 an 1/2 au moins	Modulation
15.2.81	3,5%	Produits commercialisés depuis 1 an au moins	Produits commercialisés depuis 1 an au moins et dont l'exploitation sera effective pendant 12 mois après la modulation. Glissement de 1% admis.
15.7.81	2,5%	Produits commercialisés depuis 1 an au moins. Majoration supplémentaire de 2,5% pour les laboratoires dont le C.A. est inférieur à 30 MF	Pas de modulation
15.2.82	3%	Produits commercialisés depuis 1 an au moins. Majoration supplémentaire de 3% pour les laboratoires dont le C.A. est inférieur à 35 MF	Modulation de 10% pour les produits commercialisés depuis 1 an au moins et dont l'exploitation sera effective pendant 12 mois après la modulation.
16.7.81	3,5%	Produits commercialisés depuis 1 an au moins. Majoration supplémentaire de 0,5% pour les laboratoires dont le C.A. est inférieur à 50 MF	Modulation de 10% pour les produits commercialisés depuis 1 an au moins et dont l'exploitation sera effective pendant 12 mois après la modulation.
16.2.83 Hausse contractuelle (1)	1,5%		Modulation de 10% admise
25.11.83 (2)	2%	Produits commercialisés depuis 1 mois 1/2 au moins Effet d'ensemble : €	Modulation de 10% pour les produits commercialisés depuis 2 ans au moins et dont l'exploitation sera effective pendant 12 mois après la modulation.
décembre 1983 Hausse contractuelle	1%		
1.2.84	2%	Produits commercialisés depuis 1 mois au moins	Modulation comprise entre 10 et 15% suivant le prix du produit pour les spécialités commercialisées depuis 2 ans au moins et dont l'exploitation sera effective pendant 12 mois.

(1) Groupes et Sociétés pharmaceutiques ayant souscrit à la politique conventionnelle gouvernementale

(2) Concerne uniquement les laboratoires dont le C.A. est inférieur à 50 MF : très faible effet sur l'ensemble du chiffre d'affaires des laboratoires.

Source : Ministère de l'Economie et des Finances

