



**Contributions des Missions économiques d'Allemagne, d'Italie, d'Espagne, du
Royaume Uni, du Japon, du Canada et des Etats-Unis**

Septembre 2007

Temps passé pour la réalisation
cette étude :
21 jours-agent, soit un coût théorique de 20 370 €

SGE-4 « Réseaux d'expertise et de veille internationales »
Contact : Yassine Amraoui
Tél. : 01 44 87 22 65, yassine.amraoui@dgtppe.fr

Dossier 205229

La direction générale du Trésor et de la Politique économique (DGTPE) s'efforce de diffuser des informations exactes et à jour, et corrigera, dans la mesure du possible, les erreurs qui lui seront signalées. Toutefois, elle ne peut en aucun cas être tenue responsable de l'utilisation et de l'interprétation de l'information contenue dans ce document.

Le destinataire de l'analyse comparative s'engage à n'utiliser les informations fournies par la DGTPE que pour ses besoins personnels et à ne pas les transmettre à des tiers sans l'autorisation expresse du bureau des réseaux d'expertise et de veille internationales de la DGTPE.

SOMMAIRE

La Taxation de l'Industrie du Médicament : analyse comparative dans sept pays.....	1
INTRODUCTION.....	4
ALLEMAGNE.....	5
ITALIE.....	17
ESPAGNE.....	26
ROYAUME UNI.....	47
ANNEXES ROYAUME UNI.....	86
JAPON.....	103
ANNEXES JAPON.....	108
CANADA.....	112
ETATS-UNIS.....	119

INTRODUCTION

Ce dossier comprend sept fiches pays dressant un état des lieux sur la taxation de l'industrie du médicament en Allemagne, en Italie, en Espagne, au Royaume Uni, au Japon, au Canada et aux Etats-Unis.

Ce document a été réalisé pour le compte de la Commission des Finances du Sénat.

On trouvera, ci-après, les contributions de 7 Missions économiques et de certains Conseillers et Attachés Fiscaux en Ambassade.

ALLEMAGNE

1. Situation du secteur pharmaceutique (CA, poids dans l'économie nationale, structuration du marché, atouts et difficultés du secteur)

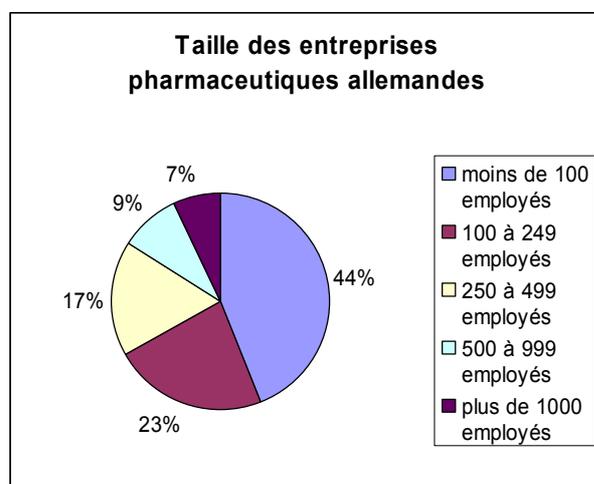
a) Chiffres clefs

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Chiffre d'affaires (Mds €)	21,0	22,5	23,2	23,5	24,4	28,0	29,3
Evolution du chiffre d'affaires	+1,4%	+7,1%	+3,1%	+1,2%	+3,9%	+14,5%	+4,9%
Effectifs (en milliers)	113,9	114,3	115,0	118,7	114,0	113,0	113,2
Dépenses R&D* (Mds €)	3,1	3,1	3,5	4,1	4,2	4,5	4,3
Part des dépenses de R&D par rapport au chiffre d'affaires	14,8 %	13,8%	15,1%	17,4%	17,2%	16,1%	14,7 %

Source : VCI (Verband der Chemischen Industrie, BPI (Bundesverband der Pharmaceutischen Industrie) pour les données concernant les dépenses de R&D

b) Structuration du marché :

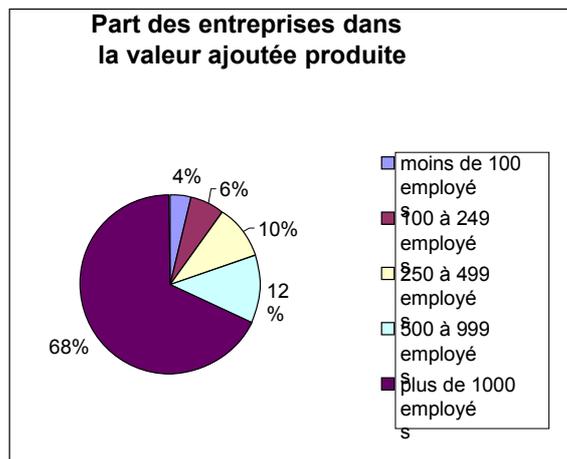
- Selon les données de l'Office statistique fédéral allemand (*Statistisches Bundesamt*), l'industrie pharmaceutique allemande compte 1042 entreprises pharmaceutiques¹. A côté de trois sociétés de dimension internationale (Bayer-Schering, Merck KGaA, et Boehringer Ingelheim), l'industrie du médicament allemande est essentiellement composée de petites et moyennes entreprises, au capital familial, dont la production est centrée sur le marché national. En effet, 84 % des entreprises du secteur emploient moins de 500 salariés et seulement 7 % en emploi plus de 1000. Au total en 2006, les sociétés pharmaceutiques employaient 113 234 personnes, soit une très légère hausse de 0,2 % par rapport à 2005 (avec 113 002 personnes).



¹ BPI Pharma-Daten 2007

Source: VFA (Verband Forschender Arznehersteller), 2006

- Le marché pharmaceutique allemand est très concentré. 68 % de la valeur ajoutée produite dans le secteur de la pharmacie est le fait de grandes entreprises employant plus de 1000 salariés. A titre de comparaison, l'industrie pharmaceutique française, composée de 337 entreprises, est également fortement concentrée, les cinquante premiers groupes ayant un chiffre d'affaires équivalent à 90,3 % de celui de la branche.



Source: VFA (Verband Forschender Arznehersteller), 2006

- Jusque-là relativement plus atomisé que ses homologues européens, le secteur pharmaceutique allemand a été marqué, en 2006 et en 2007, par une vague de fusions-acquisitions. L'entreprise Bayer a racheté son compatriote Schering AG en juillet 2006 pour 17 milliards d'euros. Merck KGaA a vendu Merck Generics à l'américain Mylan pour 4,9 milliards d'euros, en mai 2007, après avoir racheté l'entreprise suisse de biotechnologies Serono, en septembre 2006, pour 10,6 milliards €. Grâce à ces fusions, Bayer et Merck KGaA vont pouvoir mener, parallèlement à leurs activités pharmaceutiques traditionnelles (spécialités éthiques et produits génériques), un développement durable dans les biotechnologies. En septembre 2006 toujours, le conglomérat allemand Altana a décidé de vendre sa division pharmacie, Altana Pharma, au laboratoire danois Nycomed, tandis que l'entreprise belge UCB proposait de reprendre $\frac{3}{4}$ des actions de son homologue allemande Schwarz Pharma.

- On remarquera que ces mouvements s'inscrivent dans la consolidation du secteur au niveau européen. En effet, les laboratoires pharmaceutiques européens de taille moyenne, distancés par les grands groupes, cherchent à grossir, afin d'atteindre une taille critique et de protéger leurs bénéfices. Leur portefeuille de produits en développement, souvent peu étoffé, les pénalise en ne compensant plus le déclin de leurs médicaments existants. De plus, leurs marges sont de plus en plus soumises à la pression concurrentielle des producteurs de génériques.

- On notera enfin que les grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux sont très présents en Allemagne avec Sanofi-Aventis (France), Pfizer (Etats-Unis), Novartis ou Roche (Suisse).

c) Atouts et difficultés du secteur :

- La production pharmaceutique allemande occupe une place de premier rang au niveau international. Cependant, après avoir été le 3^{ème} producteur pharmaceutique au monde, derrière les Etats-Unis et le

Japon, dans les années 1990, l'Allemagne n'occupait plus, en 2005, que le cinquième rang derrière les Etats-Unis, le Japon, la France et le Royaume-Uni avec une production de médicaments d'une valeur de 22,7 milliards d'euros (et 23,7 milliards d'euros en 2006)². La part de la pharmacie allemande est passée de 9 % de la production mondiale en 1990 à 7 % 2005 à cause d'un taux de croissance du marché allemand relativement faible, loin derrière les Etats-Unis (33 %), le Japon (16 %) et la France (10 %)³. Les mesures de contrôle des dépenses de médicaments, prises depuis une dizaine d'années et singulièrement depuis 2004, en ont en effet notablement ralenti la progression. Avec un volume d'environ 27 milliards de dollars en 2006, le marché pharmaceutique allemand se situe au troisième rang mondial, mais avec une croissance inférieure à la moyenne internationale, en raison des mesures citées précédemment⁴. En effet, avec seulement + 2,2 % en 2006, l'Allemagne se situe en queue de peloton, loin derrière l'Irlande (+ 12 %), la Grèce (+ 11,3 %), le Danemark (+ 9,6 %) et même la France (+ 4,1 %)⁵.

- L'industrie pharmaceutique est responsable d'une part importante des dépenses de R&D en Allemagne, avec 4,3 Mds € en 2006, soit environ 9 % des dépenses totales de R&D dans l'économie allemande⁶ (en chiffres absolus, elle se situe à la quatrième place, derrière les industries automobiles, électroniques et chimiques). Il s'agit de l'industrie la plus intensive en R&D, car de 14 à 17 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique est réinvesti dans les dépenses de R&D. 16 000 chercheurs environ travaillent dans le secteur pharmaceutique en Allemagne.⁷ Le dynamisme de la recherche se retrouve dans le nombre de brevets déposés. Sur les 10 919 brevets de médicaments reconnus en Allemagne en 2006, l'Allemagne se place en deuxième position, avec 1 662 brevets délivrés à des firmes allemandes (soit 15,2 % du nombre total), derrière les Etats-Unis (4 069), mais devant le Japon (1 050)⁸.
- L'Allemagne est le premier exportateur mondial de produits pharmaceutiques (inclus au niveau statistique dans les produits chimiques), avec 36,5 Mds € en 2006, ce qui place l'Allemagne devant la Belgique, la Suisse et les Etats-Unis (la France exportant pour 20,4 Mds €). Par ailleurs, l'Allemagne se classe au deuxième rang des importations de produits pharmaceutiques, avec 28,4 Mds €, derrière les Etats-Unis mais devant la France, dont les importations de produits pharmaceutiques s'élèvent à 16,3 Mds €. L'industrie pharmaceutique allemande exporte principalement dans l'UE-15 et en Amérique du Nord, qui représentent respectivement 62 % et 11 % des exportations en 2006. De même, les pays de l'UE-15 sont responsables de 67 % des importations pharmaceutiques allemandes et 19 % des produits pharmaceutiques importés proviennent des Etats-Unis.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Exportations (milliards d'euros)	20,5 (+34,9%)	18,8 (-8,0%)	22,2 (+18,0%)	28,7 (+29,0%)	31,8 (+10,7%)	36,5 (+14,8%)
Importations (milliards d'euros)	12,1 (+16,4%)	19,3 (+60,0%)	19,3 (+0,2%)	22,2 (+15,0%)	25,6 (+15,1%)	28,4 (+10,9%)
Solde	8.4	-0,5	2,9	6,5	6,2	8,1

² VFA Kompakt 2007

³ *Pharmaceutiques*, avril 2006

⁴ VFA Kompakt 2007

⁵ BPI Pharma-Daten 2007

⁶ *Ibid.*

⁷ *Ibid.*

⁸ *Ibid.*

(milliards d'euros)	(+300%)	(-105,9%)	(+480%)	(+124,1%)	(-4,6%)	(+30,6%)
---------------------	---------	-----------	---------	-----------	---------	----------

Source: BPI, Statistisches Bundesamt. 24-4 Herstellung von pharmazeutischen Erzeugnissen

- Bien que les exportations des laboratoires pharmaceutiques allemands soient en progression constante, la plus grande part du chiffre d'affaires des petites et moyennes entreprises du secteur dépend encore du marché national, qui comme évoqué précédemment croît faiblement. De ce fait, leur avenir dépend en grande partie des orientations de la politique de santé allemande, qui met grandement à contribution le médicament et ce depuis de nombreuses années.
- On notera d'ailleurs que, selon les deux plus grands syndicats professionnels du secteur (BPI et VFA), les capacités d'innovation dans la pharmacie allemande sont menacées par des réglementations de plus en plus strictes pour la commercialisation des médicaments, ainsi que par les efforts d'économie demandées par les caisses d'assurance-maladie. Ainsi, selon le BPI, « des obstacles inutiles et hostiles à la mise en concurrence sont créés par la réforme planifiée de la santé qui bloqueront l'arrivée sur le marché de thérapies innovantes et de procédures de diagnostic modernes⁹ ».
- La mise en place d'une nouvelle agence indépendante, l'Agence allemande pour les médicaments et les produits médicinaux (*Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur* ou DAMA), tend certes à simplifier la procédure d'autorisation, en réduisant sa durée et en s'inscrivant dans la perspective d'une harmonisation européenne avec l'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*). Toutefois, les procédures d'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement ont été renforcées en parallèle. Ainsi, depuis 2007, l'Institut pour la qualité et l'économie dans la santé publique (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* ou IQWiG) à Cologne compare les coûts induits par chaque médicament pour les caisses d'assurance-maladie et les bénéfices pour la santé, avant de rendre son avis. Il ne s'agit donc plus seulement d'évaluer l'efficacité et les effets secondaires d'un médicament, mais surtout d'analyser économiquement si le prix élevé des médicaments innovants se justifie au regard des nouvelles propriétés des agents actifs. Cette évaluation coût-efficacité est qualifiée de « non-sens » par les industriels, qui dénoncent une « 4^{ème} haie d'obstacle », à savoir l'élément économique (après la qualité, la sécurité et l'efficacité), pour la délivrance d'une autorisation de spécialité¹⁰.

2. Modalités de fixation des prix des médicaments dans le pays

En Allemagne, les prix du médicament sont libres. Il n'existe donc pas d'équivalent au CEPS. Tout médicament autorisé peut-être mis sur le marché au prix fixé par le fabricant. Il existe cependant des mécanismes de maîtrise des dépenses de médicament qui, de facto, régulent les prix (cf. points 5 et 6).

⁹ *Pharmaceutiques*, novembre 2006

¹⁰ *Ibid.*

3. Part des dépenses de médicaments au sein des dépenses d'assurance maladie et évolution sur cinq ans



Pour 2006, les dépenses de médicament en Allemagne ont représenté 25,9 milliards d'euros, soit 1,8 % de plus qu'en 2005.

En pourcentage du total des dépenses d'assurance maladie, les dépenses de médicaments ont représenté :

- en 2003, 16,78 % ;
- en 2004, 15,55 % ;
- en 2005, 17,64 % ;
- en 2006, 17,55 %.

4. Evolution des dépenses de promotion des médicaments engagées par les laboratoires pharmaceutiques sur les cinq dernières années et règles applicables en la matière

Les chiffres des dépenses de promotion auprès des professionnels de santé ne sont pas publics. Le seul élément disponible porte sur les dépenses effectuées pour la promotion auprès du grand public qui se sont élevées à 407 millions d'Euros pour 2005.

Il faut toutefois noter que la législation en vigueur (*Heilmittelwerbegesetz*), datant de 1965 et modifiée en 1978 et dans les années 90 pour intégrer les directives 28/92 et 55/97, distingue la promotion auprès du grand public et auprès des professionnels.

La publicité auprès du grand public est très encadrée. Elle est interdite pour les médicaments soumis à ordonnance et pour ceux, même en vente libre, traitant des troubles psychiques ou du sommeil ou d'une dépendance, à l'exception de celle liée au tabac.

Pour les autres, sa forme est restreinte avec, notamment, l'interdiction d'utiliser des conseils médicaux ou se fondant sur des publications scientifiques, l'obligation de mentionner de façon claire les références du fabricant, la posologie et le renvoi à une consultation médicale en cas de complication. La distribution d'échantillons est en outre interdite.

La publicité auprès des professionnels est en outre encadrée par la loi sur le médicament (*Arzneimittelgesetz*). Elle prévoit les qualifications professionnelles que doivent posséder les visiteurs

médicaux (pharmaciens ou préparateurs en pharmacie, médecins, chimistes ou biologistes) et l'obligation qui leur est faite de tenir un registre de leurs activités.

5. Mécanismes de maîtrise des dépenses de médicament, réformes éventuelles

Les dépenses de médicaments sont contrôlées par trois moyens : des montants de prise en charge fixés par les caisses, une maîtrise comptable des prescriptions des médecins et une participation financière des patients. Les réformes sont détaillées dans le point 6.

a) Des montants de prise en charge fixés par les caisses :

- Si les prix des médicaments sont libres (cf. 3), les caisses d'assurance-maladie en déterminent le montant fixe, en valeur absolue, qu'elles remboursent pour chaque médicament avec des mécanismes de "Jumbo groups"¹¹ qui concernent 80 % des ordonnances et 45 % du volume des dépenses.
- La fixation de ces montants ne donne pas lieu à des négociations entre caisses et fabricants, ce que regrettent ces derniers qui, le plus souvent, alignent leurs prix sur le montant remboursé d'autant que les prescripteurs sont censés informer les patients si le prix d'un médicament est supérieur à celui-ci.
- Les médicaments considérés comme innovants par les caisses d'assurance maladie sont pris en charge au niveau de prix fixé par le fabricant.

b) Une maîtrise comptable des prescriptions :

- Les médecins se voient assigner un montant total annuel correspondant au prix des médicaments prescrits. En cas de dépassement, les médecins peuvent se justifier et obtenir une rallonge ou, très rarement, devoir payer des pénalités financières. Ils sont en outre incités depuis cette année à prescrire des médicaments se trouvant sur une "liste positive" par une minoration de la prise en compte de leur prix dans leur budget global.
- Les médicaments innovants, figurant eux aussi sur une liste établie par la caisse d'assurance-maladie, sont hors budget mais doivent, depuis cette année, bénéficier d'un deuxième avis médical pour être prescrits.

c) Une participation financière des patients :

- En vigueur depuis le 1^{er} janvier 2004, la loi sur la modernisation de l'assurance-maladie (GKV-Modernisierungsgesetz) a prévu, outre de nombreuses mesures de consolidation financières, la mise en place d'un ticket modérateur pratiqué sur les médicaments.
- Ainsi, depuis cette date, les patients doivent s'acquitter de 10 o/o du prix du médicament. Cette participation financière est encadrée par un plancher fixé à 5 Euros par boîte (ou au prix du médicament s'il est inférieur à 5 Euros) et par un plafond de 10 Euros, toujours par boîte. Les patients payent en outre la différence de coût qui peut exister entre le prix du médicament et le montant de remboursement fixé par la caisse d'assurance-maladie.

¹¹ Les „Jumbo groups“ rassemblent les produits brevetés, les produits dont le brevet est tombé dans le domaine public et les génériques dans des mêmes groupes, qui concernent les gammes thérapeutiques faisant l'objet d'une forte consommation (antimigraineux, IPP, etc.).

6. Impact d'éventuelles réformes de maîtrise des dépenses sur le secteur de l'industrie pharmaceutique

L'Allemagne a connu depuis les années 1990 une succession de réformes du système de santé, qui visent entre autres à réguler la consommation et les dépenses de médicament, afin de rétablir l'équilibre financier de l'assurance-maladie. Les réformes des trois dernières années sont plus particulièrement étudiées ci-dessous.

a) L'impact de la loi dite de « modernisation de l'assurance-maladie » (*Gesundheitsmodernisierungsgesetz = GMG*) du 1^{er} janvier 2004 :

- Cette réforme transfère notamment une partie des dépenses de santé à la charge des patients. Jusqu'à cette loi, ces derniers ne payaient ni les consultations, ni les examens, ni les médicaments.
- Elle comporte ainsi de nouvelles mesures de régulation des dépenses en matière de médicament. Les médicaments dits « de confort » ont été dé-remboursés et un ticket modérateur à la charge de l'usager, dont le montant (compris entre un plancher de 5 € et d'un plafond de 10 €) représente 10 % du prix des médicaments prescrits a été mis en place. Deux autres mesures destinées à faire baisser le prix des médicaments ont eu un effet temporaire jusqu'au 1^{er} janvier 2005 : l'augmentation du rabais consenti par les producteurs pour les médicaments soumis au prix de référence (*Festbetrag*)¹² de 6 % à 16 % et le moratoire de fait qui limitait les augmentations de prix pour les médicaments non soumis au *Festbetrag*.
- Au final le bilan de ces mesures est mitigé : si les prix des produits pharmaceutiques ont nettement diminué (- 1,4 % en 2004 et - 2,1 % en 2005), l'impact sur la production de médicaments est moins net. En effet, après une très faible croissance de la production en 2004 (+ 0,48 %), cette dernière a connu une forte progression en 2005, avec une augmentation de + 8,81 %¹³. Malgré la baisse des prix, la progression du chiffre d'affaires a été encore plus rapide que celle de la production, avec un taux de croissance de + 3,9 % en 2004 et + 14,5 % en 2005. Ceci s'explique notamment par l'augmentation de la consommation de médicaments innovants et donc plus chers, même si le prix moyen des produits pharmaceutiques baisse.
- Enfin, la progression des dépenses de médicaments a certes connu une baisse de 10 % en 2004, mais cette dernière a été suivie par une hausse importante de 16,4 % en 2005¹⁴. Ce qui a conduit la « grande coalition » à adopter un nouveau plan d'économies pour le système de santé allemand.

b) La loi dite « d'économicité de la fourniture de médicaments » (*Arzneimittelsversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz = AVWG*) a renforcé en 2006 le contrôle sur les dépenses de médicament :

- Cette nouvelle loi, qui dans son exposé des motifs, dit vouloir impliquer « l'ensemble des acteurs du système de santé », a pour objectif de faire économiser aux caisses d'assurance-maladie 1,3 milliard d'euros par an¹⁵. Ses effets sont cependant concentrés sur les médecins (avec un nouveau système de bonus-malus) et les laboratoires pharmaceutiques (avec le renforcement des prix de référence).

¹² Le prix de référence est un prix de remboursement unique pour les médicaments ayant les mêmes propriétés thérapeutiques

¹³ Office statistique fédéral

¹⁴ Ministère fédéral de la Santé

¹⁵ AOK-Bundesverband

- De ce fait, selon le BPI, cette nouvelle loi « intensifie la pression plus en avant » sur les laboratoires pharmaceutiques installés en Allemagne, alors que le système des tarifs de référence concernait déjà, au 1^{er} janvier 2005, « plus de 2 000 préparations, soit 43 % des dépenses totales de médicaments remboursés par les caisses (8,9 milliards d'euros) ou encore 63 % des ordonnances remboursées par celles-ci (465 millions d'ordonnances)¹⁶
- Entrée en vigueur le 1^{er} mai 2006, la loi AVWG comprend les mesures suivantes :
 - o le gel des prix de tous les médicaments pendant deux ans, d'avril 2006 à avril 2008, sur la base des prix pratiqués en novembre 2005 ;
 - o les prix de référence (*Festbeträge*) sont revus à la baisse et peuvent être étendus à de nouvelles catégories de médicament ;
 - o les médicaments dont le prix est inférieur d'au moins 30% au prix de référence peuvent être exonérés par les caisses de ticket modérateur ;
 - o les médicaments présentant une amélioration thérapeutique restent exemptés des tarifs de références ;
 - o l'instauration d'un dispositif de bonus-malus, sur la base d'une convention passée entre les caisses et les médecins, concernant les dépenses de médicament.
 - o enfin, en ce qui concerne les prix des médicaments génériques, un rabais de 10 % hors TVA a été imposé aux producteurs.
- Cette loi semble porter ses fruits : après la forte hausse des dépenses de médicament en 2005 (plus de 16 %), l'augmentation de ces dernières a été limitée à 1,8 % en 2006. Pour la ministre de la Santé, Ulla Schmidt, cette hausse limitée est le reflet de l'efficacité des mesures comprises dans la loi AVWG¹⁷. Selon l'Union fédérale des syndicats allemands de pharmaciens d'officine (*ABDA*), les économies pour les caisses d'assurance-maladie « se sont réparties à hauteur de 209 millions d'euros (du fait des baisses de volume de boîtes prescrites), de 569 millions d'euros (suite aux baisses de prix consécutives à la concurrence des génériques) et enfin de 342 millions d'euros (suite au rabais de 10 % imposés sur les prix de ces mêmes génériques)¹⁸ ».
- Cette politique de modération des prix a aussi permis d'annuler les effets de l'expiration du moratoire, les prix se stabilisant en 2006. En revanche, la production de produits pharmaceutiques a continué d'augmenter en 2006 (+ 4,62 %¹⁹) entraînant par conséquent, le montant du chiffre d'affaires à la hausse, avec à 29,3 Mds €, soit une croissance de + 4,9 %. En effet, d'aucuns estiment que le dispositif de bonus-malus, qui permet de sanctionner les médecins si les prix des médicaments prescrits dépassent le prix moyen défini par groupe de médicament, n'aurait un impact que sur le prix et non sur la quantité prescrite, ce qui pourrait inciter de manière insidieuse les médecins à prescrire des médicaments en grande quantité, soit avec une forte concentration des pilules en substances actives, soit avec des paquets à grande contenance.²⁰
- Toutefois, pour les industriels allemands, l'incessant renforcement du système des prix de référence, qu'ils considèrent comme une « budgétisation des médicaments », ne peut que conduire au rationnement des prestations.

¹⁶ *Pharmaceutiques*, avril 2006

¹⁷ Bundesministerium für Gesundheit : Presse-Mitteilung, 16 octobre 2007

¹⁸ *Pharmaceutiques*, mars 2007

¹⁹ Office statistique fédéral

²⁰ *Der Spiegel*, 23-29 juillet 2007

c) La « loi sur le renforcement de la concurrence entre les caisses d'assurance-maladie » (*Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung = GKV-WSG*) adoptée le 16 février 2007 :

- Comme son nom l'indique, son objectif est d'introduire une plus grande concurrence entre les différents prestataires du domaine de la santé. Il est trop tôt pour se prononcer sur son impact.
- Cependant, la politique de modération des prix a été poursuivie en 2007, avec la possibilité de négocier des tarifs préférentiels entre les caisses d'assurance-maladie et les producteurs de médicaments. Les premiers résultats de cette mesure semblent être positifs et ces négociations pourraient devenir le premier instrument de régulation du prix des médicaments et remplacer les prix de référence.²¹
- En effet, les économies pour les caisses d'assurance de santé s'élèvent déjà à 100 millions d'euros en juillet 2007, l'objectif étant d'économiser 900 millions d'euros dans les deux prochaines années. La part de marché des fabricants de génériques partenaires des AOK (l'une des grandes caisses d'assurance-maladie allemande) a quadruplé, passant de 2,9 % au 1^{er} avril 2007 à 12,6 % en juin 2007 et 11 entreprises pharmaceutiques produisant 579 médicaments coopèrent avec les caisses d'assurance maladie. Ces baisses de prix concernent en premier lieu les génériques, dont les prix restent relativement élevés, en moyenne 80% du prix de l'original.

Globalement l'impact de la politique de la santé sur le marché pharmaceutique est toutefois atténué par la commercialisation de médicaments de plus en plus innovants. L'efficacité des médicaments produits s'est en effet nettement améliorée, notamment grâce à une augmentation de la part d'innovation dans les nouveaux médicaments commercialisés. On assiste donc à un déplacement de la consommation vers des médicaments plus innovants et donc plus chers.

Ainsi, la production dans certains segments pharmaceutiques devrait continuer à croître fortement. Le chiffre d'affaires des vaccins devrait augmenter de 8 Mds \$ en 2006 jusqu'à 20 Mds \$ en 2010, passant ainsi de 2% à 5% du marché pharmaceutique. La consommation de médicaments contre le cholestérol, le diabète ou pour la réduction de la pression sanguine est également en augmentation, puisqu'ils concernent 15 millions de patients en 2007 contre 8 millions en 1996. Par ailleurs, les médicaments contre le cancer, les rhumatismes et la sclérose représentent un tiers du chiffre d'affaires des médicaments, notamment grâce au développement de procédés biotechnologiques pour leur production. Les médicaments développés à partir de procédés biotechnologiques ont également vu leur chiffre d'affaires passer entre 2002 et 2005 de 1,63 Mds € à 2,06 Mds €, soit 9,5% du chiffre d'affaires total.²²

7. Taxation de l'industrie du médicament et évolution au cours des cinq dernières années

Il n'existe pas de mesure fiscale particulière en matière de taxation des entreprises du secteur pharmaceutique, les industries pharmaceutiques, les grossistes et les pharmacies étant imposables selon les conditions de droit commun à l'impôt sur les sociétés, à la taxe professionnelle et à la TVA (au taux normal de 19 %).

²¹ « Neue Rabattverträge der Kassen mischen Generikamarkt auf », *Handelsblatt*, 19 juillet 2007

²² *Die Arzneimittelindustrie in Deutschland. Zahlen und Fakten*, VFA, 2006

Il est à noter cependant que le relèvement de la TVA de 16 à 19 %, au 1^{er} janvier 2007, a eu un effet négatif sur les dépenses des caisses d'assurance-maladie, pour le 1^{er} semestre 2007. Pour cette raison, un regroupement de différents syndicats professionnels et d'organisations du secteur a appelé la classe politique allemande, le 27 septembre 2007, dans la « déclaration de Düsseldorf » (*Düsseldorfer Erklärung*), à appliquer la TVA à taux réduit de 7 % sur les médicaments. Selon ce regroupement, une telle mesure pourrait permettre au secteur de la santé de réaliser des économies de l'ordre de 2,5 milliards d'euros.

8. Mesures fiscales visant à favoriser la recherche dans le secteur (amortissement accéléré, crédit d'impôt, avantages pour les chercheurs)

Au niveau fédéral, les PME du secteur bénéficient, comme leurs consœurs des autres secteurs, d'une série de mesures spécifiques dans la politique de R&D, destinées d'une part à faciliter le financement de l'innovation des PME, et, d'autre part, à favoriser la coopération dans ce domaine entre PME et instituts de recherche.

On mentionnera à ce sujet plus particulièrement la « prime à la recherche » (*Forschungsprämie*), qui est une subvention accordée par le ministère de la Recherche (BMBF) aux instituts de recherche publique. Dotée d'un budget de 100 millions d'euros et ayant pour but de faciliter les transferts de technologie de la recherche vers les entreprises, elle fait partie des diverses mesures composant la « High Tech Strategie²³ » du gouvernement fédéral. La « prime à la recherche » existe depuis février 2007, mais elle est toutefois limitée dans le temps (jusqu'à fin 2009). Cette prime peut être demandée par un institut de recherche financé par les autorités fédérales et/ou des Länder, ou un établissement d'enseignement supérieur public ou reconnu par l'Etat. Elle est accordée dans le cadre d'un contrat de recherche réalisé pour le compte d'une entreprise de moins de 1000 salariés (ce qui dépasse les critères usuels de définition, même allemands, d'une PME). Cette subvention peut couvrir jusqu'à 25% ou 100 000 € d'un contrat d'au moins 10 000 €.

On notera également que le ministère fédéral allemand de la Recherche a annoncé, dans le cadre d'une « Pharma-Initiative » pour l'Allemagne, pour plus de 800 millions d'euros de subventions pour l'industrie pharmaceutique entre 2007 et 2011²⁴. Regroupant mesures déjà existantes et nouvelles, ce programme a pour but de doper l'innovation dans le secteur pharmaceutique et de faire à nouveau de l'Allemagne la « pharmacie du monde ».

Il existe enfin des mesures de soutien à la R&D au niveau régional (par exemple, le Land de Rhénanie du Nord – Westphalie a annoncé une initiative dans ce domaine, intitulée « NRW.health »), qui varient beaucoup d'un Land à l'autre. De ce fait, il n'y a pas de généralisation possible. De même, il n'existe pas de recensement de l'ensemble de ces mesures. Les syndicats professionnels, tels le BPI, se contentent de mettre à la disposition de leurs adhérents la liste des personnes compétentes en la matière à contacter au niveau de chaque Land²⁵.

9. Mesures prises pour développer le secteur de l'industrie pharmaceutique

Mis à part le soutien à la R&D développé dans le point 8, il n'y a pas de mesures de politiques publiques mises en place au niveau fédéral pour soutenir la filière pharmaceutique dans son ensemble. Néanmoins, au niveau régional, il peut exister des aides particulières, comme par exemple des aides à l'installation. On notera que là-aussi il n'existe pas de recensement global de ces aides spécifiques.

²³ La „High Tech Strategie“ du gouvernement fédéral s'inscrit dans la « stratégie de Lisbonne ». Elle a pour but de faire passer les dépenses de R&D de l'Allemagne à 3 % du PIB en 2010, contre 2,5 % actuellement.

²⁴ « Mehr Geld für Pharmaforschung », *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 26 juillet 2007

²⁵ BPI-Förderkompass

10. Législation applicable en matière de propriété intellectuelle

Celle-ci repose en Allemagne sur les textes suivants:

- la loi fédérale sur les brevets (*Bundespatentgesetz ou BPatG*), adoptée en 1936 et modifiée plusieurs fois depuis (notamment en 2004, afin de transposer la directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques). Il est intéressant de noter :
 - d'une part, que l'Allemagne vérifie la nouveauté et le caractère innovant du produit, lors du dépôt d'une demande de brevet, contrairement à d'autres pays européens qui ne vérifient que les conditions formelles de la demande ;
 - d'autre part, que d'autres textes législatifs peuvent toucher à la marge la propriété intellectuelle, telle la loi sur les médicaments (*Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln ou AMG*), adoptée en 1976 (et modifiée plusieurs fois depuis), qui dispose notamment que les fabricants de médicaments génériques peuvent désormais procéder à la demande d'autorisation d'un médicament, basée sur la documentation du fabricant d'origine, après 8 ans, au lieu de 10 ans jusque-là ;
- le système du brevet européen, fondé sur la Convention de Munich de 1973 (CBE), en vigueur depuis 1977 ;
- les accords internationaux suivants :
 - d'une part, le Traité de coopération en matière de brevets, en vigueur depuis 1978 ;
 - d'autre part, les Accords sur les droits de propriété intellectuelle touchant au commerce (ADPIC), intégrés dans le Traité de Marrakech.

11. Jugement sur l'attractivité globale du pays pour l'industrie pharmaceutique, notamment par rapport à la France

On ne peut que porter un jugement nuancé sur l'attractivité du « Standort Deutschland » pour l'industrie pharmaceutique.

En effet d'un côté, l'Allemagne est un lieu de production apprécié par les entreprises du secteur, y compris internationales, notamment en raison de la haute qualification de ses ingénieurs, scientifiques et techniciens et de l'attraction de ses clusters santé. Ainsi, des grands groupes ont continué à investir en Allemagne en 2006/2007, tels Pfizer (60 millions pour sa production à Illertissen), GlaxoSmithkline (94,3 millions pour l'agrandissement de son usine de sérums à Dresde) ou bien encore Sanofi-Aventis (200 millions pour ses installations de recherche et de production pour le parc industriel Höchst)²⁶. De plus, les clusters santé des régions Rhin-Main, Bavière et Berlin-Brandebourg n'ont rien à envier à leurs homologues français et continuent à attirer des entreprises.

Toutefois, les multiples réformes du système de santé allemand, notamment les trois dernières (voir supra) en l'espace de deux ans, ont déstabilisé l'industrie pharmaceutique allemande, qui réclame plus de visibilité pour sa planification industrielle. Les industriels, tout comme les autres professionnels, du secteur sont de plus très critiques, pour ne pas dire dressés, contre les partis de la « grande coalition » au pouvoir, en raison de la logique comptable de la santé qui est désormais menée selon eux. On constatera de plus que les investissements cités précédemment sont le fait d'entreprises établies depuis longtemps en Allemagne, mais qu'il n'y a plus de nouveaux investisseurs dans ce

²⁶ Source VFA

domaine²⁷. Enfin, et peut-être est-ce là le plus inquiétant, les capacités d'innovation dans la pharmacie allemande semblent menacées : selon le VFA, la moitié des entreprises ont l'intention de réduire leurs dépenses de R&D en Allemagne et, parallèlement, 2/3 d'entre elles prévoient un renforcement de leur R&D à l'étranger²⁸. Les experts d'A.T. Kearney soulignent de plus qu'il n'y a qu'un seul « centre d'excellence » en Allemagne (celui de Roche à Penzberg) et que l'Allemagne perd du terrain dans le domaine des études cliniques, ce que confirment les données de l'Institut fédéral pour les médicaments et les produits médicaux (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, BfArM), qui indiquent que leur nombre a reculé d'un quart depuis 2004²⁹.

²⁷ *Handelsblatt*, 16 avril 2007

²⁸ *Handelsblatt*, 16 avril 2007

²⁹ *Handelsblatt*, 19 septembre 2007

ITALIE

1. Situation du secteur pharmaceutique (CA, poids dans l'économie nationale, structuration du marché, atouts et difficultés du secteur)

En 2006, l'industrie pharmaceutique italienne confirme sa position au 3^{ème} rang européen et au 5^{ème} mondial, tant sur le plan de l'emploi (73 700 personnes, soit 3,5% de l'emploi industriel hors constructions) que pour les dimensions du marché :

- en 2006, la production a atteint une valeur totale de 22,25 milliards d'€, en hausse de 3,1% par rapport à 2005 (86,5% pour les médicaments, le reste pour les substances de base).

- le secteur emploie 73 700 personnes, dont 8,4% dans la recherche et développement (contre 1,1% en moyenne dans l'industrie). L'ensemble de la filière emploie près de 200 000 personnes.

Le secteur pharmaceutique, qui contribue à la valeur ajoutée de l'industrie hors constructions à hauteur de 2,3% (pour un total de 6,8 milliards d'€), présente des taux d'investissements fixes et en recherche et développement parmi les plus élevés (5% du chiffre d'affaires, avec un investissement de plus de 1,1 milliard d'euros en R et D), après les secteurs de l'aéronautique et les télécommunications.

La balance commerciale est globalement déficitaire, avec les exportations (11,77 milliards d'€) qui sont inférieures aux importations (13,6 milliards d'€). Toutefois, si l'on considère uniquement le segment des médicaments, on remarque que le solde extérieur est positif depuis 1995.

Le tissu industriel italien est diversifié : composé par 340 entreprises, dont 243 laboratoires pharmaceutiques et 97 producteurs de principes actifs, on y trouve à la fois des grands groupes nationaux internationalisés et des filiales de multinationales étrangères (69% du total en termes d'emploi et de chiffre d'affaires), mais aussi des PMI locales.

Au niveau géographique, les sites de production pharmaceutique sont fortement concentrés dans 5 régions : Lombardie, Latium, Toscane, Emilie-Romagne et Vénétie, qui à elles seules regroupent 90% de l'emploi du secteur. La Lombardie, deuxième région chimio-pharmaceutique en Europe, rassemble à elle seule la moitié de l'industrie nationale en termes d'employés, de production et de recherche, avec 100 sociétés pharmaceutiques, 58 biotech et 32 centres de recherche.

Ces entreprises, qui présentent des taux d'internationalisation doubles par rapport à la moyenne de l'industrie nationale, doivent toutefois se confronter à un contexte sectoriel difficile : compression des dépenses pharmaceutiques publiques et diminution des prix des médicaments imposées par l'Etat, lourdeurs bureaucratiques au niveau de l'enregistrement des produits, manque d'une vraie politique fiscale visant à favoriser la recherche et retard dans les délais de paiement de la part des entités publiques. L'industrie pharmaceutique italienne aurait ainsi perdu 1000 emplois au premier semestre 2007. Entre 1996 et 2006, la valeur de la production a cependant connu des rythmes d'augmentation quasiment deux fois supérieures à ceux du PIB italien

2. Modalités de fixation des prix des médicaments dans le pays

Pour mémoire, le système public de santé italien (SSN) s'articule en effet sur deux niveaux : d'après l'article 117 de la Constitution, la détermination des principes fondamentaux en matière de santé relève du domaine exclusif de l'Etat, l'organisation concrète est confiée aux Régions.

Les prix des médicaments non remboursés sont librement établis par les entreprises pharmaceutiques, mais les

prix des médicaments remboursés par le Service Sanitaire National (SSN) sont fixés par l'Agence Italienne du Médicament (« Agenzia italiana del Farmaco », AIFA), sous tutelle du ministère de la Santé, après négociation avec les entreprises pharmaceutiques, incluant également les autres acteurs concernés (ministère de l'Economie, régions...).

L'AIFA est un organisme de droit public, créé en 2004 à partir d'une direction générale du ministère de la Santé. Le budget de l'AIFA provient du ministère de la Santé (44,8 M€ prévus en 2007), mais également de contributions des entreprises pharmaceutiques pour près de 50 M€ (sur leurs dépenses de promotion, cf. question 4).

A- Missions de l'AIFA

L'AIFA regroupe grosso modo l'Agence française du médicament et le Comité Economique des Produits de Santé. C'est un organisme de droit public, qui travaille sous tutelle du ministère de la Santé italien, créé en 2004 à partir d'une direction générale de ce ministère.

L'article 48 de la loi n. 326/2003, qui a créé l'Agence et prévu ses missions, découlant d'un accord entre l'Etat et les régions, fixe au niveau national et régional le plafond des dépenses pharmaceutiques avant de prévoir la mise en place de l'AIFA.

Le même article spécifie que le rôle de l'Agence est, entre autres, de procéder à l'admission et au remboursement éventuel de nouveaux médicaments, de « piloter, avec l'aide de l'Observatoire National d'utilisation des médicaments (OSMED), la consommation et la dépense de médicaments, aussi bien à la charge du système sanitaire national que du citoyen », de « publier la liste des médicaments remboursés » sur base annuelle ou semestrielle, lorsque le plafond de dépenses est dépassé, afin d'assurer le respect des niveaux de dépenses programmés dans les documents budgétaires, enfin, en cas de dépassement du plafond - que l'Agence quantifie -, fixer dans la limite de 60 % de ce dépassement du plafond, la part revenant normalement aux producteurs (cf. aussi point 5).

Parmi les buts et finalités de l'AIFA figure donc le contrôle de la compatibilité entre le coût des médicaments et la compétitivité de l'industrie pharmaceutique.

B- Fonctionnement de l'AIFA

Le budget de l'AIFA provient essentiellement du ministère de la Santé (44,8 M€ prévus en 2007 au titre du fonctionnement de l'Agence), mais également de contributions des entreprises pharmaceutiques (notamment sur leurs dépenses de promotion, cf. question 4).

Un des cinq secteurs technico-scientifiques est chargé spécifiquement de la fixation des prix et des remboursements et instruit les dossiers avec l'aide de l'OSMED qui publie les données sur la consommation et les dépenses liées aux médicaments.

La commission scientifique, le Comité pour les Prix et Remboursements (CPR), sous la direction du directeur de l'Agence, et composée de 12 membres représentant les trois ministères de la santé, de l'économie et de l'industrie, et la Conférence Etat-régions, élabore les propositions pour la négociation avec les entreprises pharmaceutiques, gère la négociation des prix des médicaments et ratifie l'accord.

C- Procédure de négociation sur le prix et le remboursement

Pour la fixation du prix, l'AIFA négocie avec les entreprises pharmaceutiques, sur la base de modalités et critères définis par la délibération n°3 du 1^{er} février 2001 « Détermination des critères pour la négociation du prix des médicaments » du « Comité Interministériel pour la Programmation Economique » (CIPE), qui relève de la compétence de la Présidence du Conseil. D'après cette délibération, la négociation doit notamment tenir compte de critères d'efficacité du médicament et de coût pour l'administration, ainsi que des dépenses d'investissement et de R et D et des exportations prévisibles pour les entreprises.

Depuis mai 2007, la documentation nécessaire à la demande d'admission à la négociation pour le prix et le remboursement d'un médicament peut être envoyée de manière électronique à l'AIFA.

Un projet de loi en cours de discussion prévoit cependant une modification importante de ces négociations en allouant un budget par entreprise sur la base de coûts et volumes historiques (cf. point 9).

3. Part des dépenses de médicaments au sein des dépenses d'assurance maladie et évolution sur cinq ans

A partir de 2001, l'Italie adopte des mesures pour limiter les dépenses de médicaments au sein des dépenses totales d'assurance maladie.

Dépenses pharmaceutiques et évolutions entre 2002 et 2006 (dépenses en millions d'euros)

	2002	2003	2004	2005	2006	% 03/02	% 04/03	% 05/04	% 06/05
Dépenses de médicaments à la charge du système national de santé	11 723	11 095	11 980	11 848	12 327	- 5,4	+ 8,0	- 1,1	+ 4,0

Source : OSMED

Part des dépenses de médicaments (en valeur relative et en valeur absolue) au sein des dépenses d'assurance maladie de 2002 à 2005

	Dépenses d'assurance maladie (en millions d'euros)	Dépenses de médicaments (en millions d'euros)	Part des dépenses de médicaments en % par rapport au total
2002	73 911	11 723	15,8
2003	76 829	11 095	14,4
2004	81 837	11 980	14,6
2005	88 195	11 848	13,4

Sources : Données du Ministère de la Santé et de l'OSMED

4. Evolution des dépenses de promotion des médicaments engagées par les laboratoires pharmaceutiques sur les cinq dernières années et règles applicables en la matière

Le « Code Communautaire des Médicaments à Usage Humain », extrait de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen, a été transposé en Italie par le décret législatif n°219 du 24 avril 2006 (les décrets législatifs, pris par le gouvernement sur habilitation parlementaire, ont valeur de loi). Ce code regroupe, dans un acte unique, l'ensemble des dispositions en vigueur en matière d'autorisation de mise sur le marché, de fabrication, d'étiquetage, de classification, de distribution et de publicité des médicaments à usage humain.

Le décret de transposition (notamment son Titre VIII) délègue à l'AIFA (Agence Italienne du Médicament) la réglementation de la promotion des médicaments, en accord avec les Régions. En matière de publicité auprès du public, il précise que l'autorisation préalable du ministère de la santé est nécessaire, après avis d'une Commission d'experts nommée par le ministre de la santé et réunissant le ministre ou son représentant comme président, deux membres de ce ministère, quatre médecins dont trois professeurs universitaires, deux pharmaciens, dont un désigné par la fédération professionnelle (les dispositions préexistantes en la matière sont ainsi précisées).

Cette autorisation n'est cependant pas nécessaire pour les seuls cas où le message se borne à reproduire intégralement et sans aucune modification les éléments suivants présents dans la notice explicative : indications, contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables, avec l'éventuelle adjonction d'une photographie ou

d'un dessin de l'emballage.

Depuis la création de l'AIFA, les sociétés pharmaceutiques versent chaque année à l'AIFA une contribution représentant 5 % du total des frais certifiés engagées pour financer l'activité de promotion (dispositif prévu par la loi créant l'AIFA, la loi n. 326/2003, art. 48, paragraphes 17 et 18). Ces ressources sont destinées à la constitution d'un fond destiné entre autres à la recherche Sur la base du montant versé à l'AIFA, on peut estimer les dépenses de promotion correspondantes à environ 250 M€ par an.

5. Mécanismes de maîtrise des dépenses de médicament, réformes éventuelles

A partir de 2001, et surtout 2003, l'Etat a mené différentes actions en vue de maîtriser les dépenses de médicaments en Italie. Conformément à la loi n° 326/2003 de 2003, les dépenses de médicaments ne peuvent plus excéder 13 % du total de la dépense sanitaire programmée.

Cette loi prévoit une série de mesures en cas de dépassement du plafond :

- La part excédant le plafond est théoriquement à la charge des producteurs, pharmaciens et grossistes pour 60% et à la charge des régions pour 40% (dans les faits, le montant a été un peu adapté lorsque le cas s'est présenté, comme par exemple en 2004). Cette mesure a poussé les régions à mettre en place des instruments pour régler les dépenses de médicaments et à mettre en œuvre des mesures complémentaires autres que celles prises par le Gouvernement : s'agissant des dépenses pharmaceutiques, en réintroduisant le ticket modérateur pour réduire les dépenses de médicaments.

- D'autres mesures ont également été prises afin de mieux maîtriser les dépenses pharmaceutiques : baisse de 5% des prix du médicament, révision de la liste des médicaments prévoyant un remboursement en fonction de critères thérapeutiques, fixation du prix de référence par classe thérapeutique de manière à limiter les dépenses pharmaceutiques à 13% du total des dépenses de santé.

Par ailleurs, le « Pacte pour la Santé », signé par le Ministre de la Santé, Mme Livia Turco, le 28 septembre 2006, avec les Régions, pour 2007-2009, vise à assurer une maîtrise des coûts avec la mise en place d'un plan de rigueur qui prévoit notamment la diminution du prix des médicaments. La libéralisation du secteur des pharmacies (Décret Bersani de 2007) a entraîné une négociation avec les professionnels de ce secteur pour mieux les intégrer dans la politique du service national de santé.

Une limitation a été aussi imposée aux médecins généralistes quant à la délivrance des ordonnances.

Enfin, le projet de loi de Finances pour 2008, en cours d'examen, prévoit de nouvelles mesures pour limiter les dépenses des médicaments.

- en premier lieu, le projet de loi de finances 2008 (ou plus exactement le décret-loi lié), prévoit de porter le plafond pour les dépenses de médicaments à 14,4 % de la dépense totale de santé et à 2 % pour les dépenses hospitalières de médicaments contre respectivement 13% et 3% précédemment – ce qui augmente le plafond, mais en compensation le montant du ticket est compris dans ce plafond. Désormais, les entreprises de médicaments devront verser directement aux régions la part excédant le plafond.

- ce projet de loi prévoit d'autres mesures pour diminuer le coût des médicaments (augmentation de la consommation de génériques, diminution du prix des médicaments anciens, dont le brevet arrive à expiration, en les alignant sur le prix des génériques, en vue de favoriser, grâce aux économies dégagées, le développement des médicaments innovants).

6. Impact d'éventuelles réformes de maîtrise des dépenses sur le secteur de l'industrie pharmaceutique

D'après l'industrie pharmaceutique, les réformes de maîtrise des dépenses auraient eu un impact néfaste sur l'industrie pharmaceutique italienne, les dépenses pharmaceutiques publiques ayant connu une croissance nulle

entre 2001 et 2007 et ont enregistré une baisse de 8,7% de janvier à août 2007. Par rapport aux autres pays européens, l'Italie est d'ailleurs le pays qui a connu la chute la plus importante des prix : 20% depuis 2001 pour les produits remboursables et non-remboursables.

En parallèle, tous les autres coûts ont augmenté entre 10 et 15% : charges salariales, emballages, énergie et transports, sans compter la pression fiscale, qui s'élève à 65% pour ce secteur.

Ceci a donc entraîné une détérioration de la compétitivité italienne dans le secteur pharmaceutique par rapport aux autres pays : d'après l'association de catégories Farindustria, depuis 1993, l'Italie est le pays qui a connu la plus faible croissance des revenus industriels pharmaceutiques, avec une compression importante des marges ; 45,3% des laboratoires auraient même enregistré en 2002 une diminution du chiffre d'affaires.

7. Taxation de l'industrie du médicament et évolution au cours des cinq dernières années

A- Imposition de droit commun

Les industries pharmaceutiques sont soumises à l'impôt sur les sociétés, **IRES**, au taux de 33% qui s'applique sur la différence entre les revenus considérés comme taxables et les charges admises en déduction au cours de la période d'imposition.

Elles sont redevables de l'**IRAP**, impôt régional s'appliquant aux activités (production, échanges de biens ou prestations de services) exercées dans le ressort du territoire régional.

Le taux commun de l'**IRAP** est fixé à 4,25 %³⁰. En cas d'embauche à durée indéterminée de personnels destinés à la recherche et au développement scientifique, les entreprises pharmaceutiques peuvent bénéficier d'une déduction.

Le projet de loi de Finances pour 2008 prévoit de porter le taux de l'**IRES** de 33 à 27,5 % et le taux de l'**IRAP** de 4,25 à 3,9 %, à partir du 1^{er} janvier 2008.

B- Dispositions particulières

Les sociétés pharmaceutiques peuvent déduire de façon limitée certains coûts et charges par rapport à des entreprises appartenant à d'autres secteurs d'activité.

- **Déductibilité des dépenses de représentation et de publicité**

- Les dépenses engagées pour la publicité des médicaments effectuées lors des congrès et conférences sont déductibles à hauteur de 20 % à condition que l'entreprise obtienne une autorisation ministérielle écrite de participer à la manifestation. En l'absence d'autorisation, les dépenses ne sont pas déductibles. La loi 289/2002 dispose que certaines dépenses de représentation ne sont pas déductibles, notamment les frais relatifs aux achats de biens ou de services destinés, même indirectement, aux médecins, vétérinaires ou pharmaciens, dans le but de favoriser la diffusion de produits pharmaceutiques. Il s'agit notamment des coûts supportés pour l'achat de biens d'équipement - même s'ils sont accessoires à l'exercice de l'activité médicale (ordinateur, téléphone mobile, etc.) - ou de prestations de services (séjours, hébergements) qui n'entrent pas dans le champ de l'organisation des congrès et des conférences³¹.

³⁰ Son calcul intervient par l'application à la base imposable d'un taux qui varie de 1,9% à 8,5% en fonction du type d'activité (il peut également être augmenté d'un point selon la région d'activité). Par ailleurs, des déductions forfaitaires (en fonction de la tranche de la base imposable et par salarié), et des allègements peuvent trouver à s'appliquer.

³¹ Réf : Article 2 § 9 de la loi 289/2002 et circulaire de l'Agenzia delle Entrate du 18.01.2006 n. 3.

Le décret loi 541/1992 définit les règles de publicité des produits pharmaceutiques auprès des opérateurs du secteur médical par les entreprises pharmaceutiques, en particulier tous les services relatifs à l'organisation des congrès et des conférences tels que : l'hébergement qui pour être pris en compte doit être limité dans la durée, la restauration, les voyages (article 12) et la distribution d'échantillons gratuits (art. 13) limités en nombre d'exemplaires et dans le dosage.

- Les dépenses effectuées pour la distribution gratuite de cadeaux (offerts aux médecins et pharmaciens) d'une valeur modique (inférieure à 25,82 euros) sont déductibles dans leur intégralité, selon les dispositions relatives aux dépenses de représentation (article 19 bis 1 lettre h du DPR 633/72).

- Les dépenses liées aux études et à la recherche (art.108 du DPR 917/86) dont la finalité est d'améliorer les produits pharmaceutiques, les procédures de production et l'organisation de l'entreprise peuvent être entièrement déductibles au cours de l'exercice. L'entreprise a également la possibilité d'opter pour une répartition sur plusieurs exercices sur un maximum de 5 ans (avec un taux constant allant de 50 à 20 % des dépenses³²), en partant de l'année où les frais ont été engagés.

- Contribution de 5 % reversée à l'AIFA (cf point 4)

C- la TVA

Le taux de TVA applicable est de 10 % pour la vente (ou l'importation) de médicaments, de produits homéopathiques, de substances pharmaceutiques prêtes à l'usage (c'est-à-dire les produits qui ne doivent subir aucune autre modification ou préparation en laboratoire ou transformation chimique quand bien même ils ne sont mis sous emballage).

La TVA payée par les entreprises pharmaceutiques relative à l'organisation des conférences, congrès et voyages en faveur des médecins et à la distribution des médicaments à ces derniers, peut être déduite entièrement uniquement lorsque les conditions suivantes sont remplies³³ :

- de telles dépenses ne sont pas contraires aux dispositions sur la publicité des médicaments.
- le contribuable démontre que les frais engagés pour les conférences, les congrès, les voyages ont une finalité d'intérêt scientifique et non pas publicitaire.

8. Mesures fiscales visant à favoriser la recherche dans le secteur (amortissement accéléré, crédit d'impôt, avantages pour les chercheurs)

A- Crédit d'impôt

La loi de Finances pour 2007 prévoit un crédit d'impôt à partir de l'année d'imposition 2007 pour les entreprises qui investissent dans la recherche, l'innovation et le développement, jusqu'à la clôture du dernier exercice au 31 décembre 2009 (soit pour 3 ans), en conformité avec les dispositions communautaires en vigueur sur les aides d'Etat. Cette disposition législative est subordonnée à une autorisation de la Commission Européenne³⁴ et n'est pas encore entrée en vigueur.

Ce crédit d'impôt est égal à 10 % des coûts engagés pour l'activité de recherche et passe à 15 % s'ils sont destinés à des contrats signés avec des universités ou des organismes publics de recherche. Pour ces derniers, le projet de loi de Finances pour 2008 élève de 15 % à 40 % le pourcentage sur lequel est calculé le crédit d'impôt. Les dépenses concernées sont limitées à un montant de 15 millions d'euros pour chaque période d'imposition (limite portée par le projet de loi de Finances de 2008 à 50 millions d'euros).

B- Le 5 pour mille

En Italie, il existe un mécanisme fiscal, le 8 pour 1000 créé par la loi 222/85, qui permet à l'Etat italien via le choix exprimé par les contribuables, de transmettre le 8 ‰ du total des recettes de l'impôt sur le revenu à l'église catholique ou à d'autres confessions religieuses.

³² Par exemple si elle décide de répartir la déduction sur deux ans, année n : 50 % et n+1 : 50 %

³³ Arrêt de la cour de Cassation du 14/07/2004 numéro 13056.

³⁴ Un arrêté ministériel détermine les obligations de communication à la charge des entreprises pour permettre la vérification de l'effectivité des dépenses engagées et leur conformité par rapport aux dispositions communautaires en la matière.

La loi de Finances pour 2006 (loi 266/2005)³⁵ a institué un mécanisme similaire, le 5 pour 1000, destiné à financer les activités de volontariat, d'utilité sociale (notamment mises en place par les communes) et de recherche médicale, scientifique et universitaire.

Dans une étude récente portant sur la répartition des fonds encaissés en 2006, l'*Agenzia delle Entrate* a communiqué que 15,8 millions de contribuables ont exprimé leur choix dans leur déclaration de revenus et que le 5/1000 a rapporté 345,3 millions d'euros dont 51,1 millions seront destinés à la recherche scientifique (soit 439 organismes et universités) et 46,7 millions à la recherche médicale (49 organismes en bénéficieront).

C- Incitation fiscale au retour des chercheurs en Italie

L'article 3 du décret loi 269/2003 prévoit une aide fiscale en matière d'impôt sur le revenu et d'IRAP pour inciter le retour en Italie des chercheurs résidant à l'étranger et favoriser le développement technologique et scientifique du pays. Cette disposition n'est pas uniquement réservée aux italiens mais à tous les chercheurs étrangers. Elle s'applique depuis le 26 novembre 2003 et est valable jusqu'au 31 décembre 2008.

Les revenus des chercheurs (italiens ou non) salariés ou indépendants, qui résident à l'étranger et qui décident de venir exercer leur activité en Italie, en devenant fiscalement résidents, ne sont imposables qu'au taux de 10 %, s'ils possèdent un diplôme universitaire ou équivalent, ont été résidents à l'étranger et ont publié des travaux de recherches pendant deux années consécutives.

Cette aide fiscale concerne uniquement les revenus provenant de relations professionnelles basées sur une activité de recherche et s'applique pour la période d'imposition au cours de laquelle le chercheur devient fiscalement résident en Italie et pour les deux années suivantes, à la condition qu'il maintienne sa résidence fiscale en Italie.

Par ailleurs, les revenus versés aux chercheurs par l'employeur ne concourent pas à la formation de la base imposable à l'IRAP. Cette disposition s'applique pendant trois ans maximum³⁶.

9. Mesures prises pour développer le secteur de l'industrie pharmaceutique

A part les mesures fiscales déjà citées en matière d'aide à la recherche, il n'existe pas de véritable politique ayant comme objectif le développement du secteur pharmaceutique en Italie.

Le décret-loi lié au projet de loi de finances pour 2008 prévoit toutefois une nouveauté importante quant à la détermination des prix des médicaments. Sur l'exemple de la Grande Bretagne, ce système serait basé sur la fixation d'un budget annuel que l'AIFA attribuerait à chaque entreprise, concernant les médicaments remboursés par le Service Sanitaire National. Il ne s'agirait donc plus de négocier le prix produit par produit, mais de considérer l'ensemble du portefeuille-produits. Ce budget annuel serait calculé en fonction des volumes et des prix de l'année précédente, mais tiendrait également compte du degré d'innovation des produits.

Depuis longtemps en effet, Farindustria, la Fédération de l'Industrie du Médicament, réclame de vive voix des mesures pour affirmer l'importance du secteur dans l'économie nationale et le relancer : abolition du prix de référence le plus bas comme critère de remboursement, diminution de la part à la charge de l'industrie du dépassement du plafond des dépenses publiques, encouragement des investissements et de l'innovation, cadre réglementaire stable, etc.

10. Législation applicable en matière de propriété intellectuelle

D'après la loi italienne (Code de la propriété intellectuelle), sont brevetables les inventions nouvelles résultant

³⁵ Loi de Finances pour 2006, n.266/05 § 337-340, reconduite par la loi de Finances pour 2007 n. 296/06 (§ 1234-1237).

³⁶ Art. 3 DL 269/2003 converti en Loi n. 326/2003, circulaire ministérielle du 08/06/04 n. 22/E.

d'une activité créative et susceptibles d'application industrielle, dans des conditions similaires à celles posées en France.

Le brevet confère une protection sur l'intégrité du territoire italien, dans l'Etat de Saint Marin et peut-être étendu à l'Etat du Vatican. L'obtention du brevet intervient en général 3 ans après le dépôt, mais les droits d'exclusivité peuvent aussi être exercés pendant la période séparant le dépôt de l'obtention du brevet. La durée de protection est de 20 ans à compter du dépôt de la demande de brevet. Cette durée peut être prolongée, jusqu'à cinq ans, en cas de brevet pharmaceutique. Cependant, cette prorogation est soumise à la demande d'un Certificat Complémentaire de Protection prévu par le règlement européen CE 1768/1992).

11. Jugement sur l'attractivité globale du pays pour l'industrie pharmaceutique, notamment par rapport à la France

L'Italie est l'un des principaux acteurs dans l'industrie pharmaceutique mondiale. Troisième marché en Europe et septième pays exportateur dans le monde, ce pays revendique une bonne tradition tant dans la fabrication que dans la recherche, avec des domaines d'excellence dans les vaccins, l'oncologie, les maladies cardiovasculaires et l'immunologie.

Néanmoins, depuis 2002, l'industrie pharmaceutique italienne enregistre le taux de croissance le plus bas d'Europe. L'industrie impute cette évolution aux baisses successives des prix des médicaments imposées depuis 2001 par l'Etat et la compression des dépenses pharmaceutiques publiques, portant les ventes de médicaments en Italie (16,4 milliards d'€ en 2006) à des niveaux bien inférieurs à ceux d'autres pays, notamment la France (27,1 milliards d'€ en 2006).

Au niveau des coûts, la situation italienne est également problématique. Le coût de l'énergie et des transports, ainsi que le taux d'imposition sont bien supérieurs à la moyenne européenne. De plus, selon la classification des pays offrant un cadre normatif et administratif facilitant l'activité des entreprises, réalisée par la Banque Mondiale, l'Italie se situe à la 82^{ème} place mondiale.

Ces données révèlent une détérioration de la compétitivité des entreprises locales et étrangères opérant en Italie, par rapport à leurs concurrents installés à l'étranger entraînant une diminution de l'attractivité de l'Italie pour les investisseurs étrangers. A ce propos et à titre d'exemple, le groupe suisse Novartis s'interroge sur l'opportunité de maintenir les plans d'investissement initialement annoncés en Italie.

ESPAGNE

1. Situation du secteur pharmaceutique (CA, poids dans l'économie nationale, structuration du marché, atouts et difficultés du secteur)

- Chiffres d'affaires : près de 13 Md€ en 2006 (PVL : Prix de vente laboratoire, TVA comprise), en augmentation de 7,3 % par rapport à 2005.
- Poids dans l'économie nationale : 1,3 % du PIB en 2006.
- Structuration du marché :
 - Médicaments génériques : 545 M € en 2006 (+14,6 % par rapport à 2005).
 - Spécialités pharmaceutiques publicitaires (OTC) : 335,13 M € en 2006 (- 4,1 % par rapport à 2005).
 - 96,5 % du chiffre d'affaires du secteur est réalisé à travers le canal des officines de pharmacie, le solde à travers le canal hospitalier.
- Atouts du secteur : forte présence de laboratoires espagnols (notamment catalans) parmi les leaders du marché pharmaceutique en Espagne, soutien des pouvoirs publics en faveur de la recherche pharmaceutique, notamment en Catalogne, au Pays Basque, dans la Communauté de Madrid.
- Faiblesses du secteur : faible investissement en R&D par rapport aux autres pays de l'Union Européenne. L'Espagne figure en queue de peloton des pays de l'UE-15 en termes de R&D, devant la Grèce et le Portugal.

2. Modalités de fixation des prix des médicaments en Espagne

La Loi 29/2006 relative aux garanties et à l'usage rationnel des médicaments et des produits sanitaires réforme le système de prix de référence afin de permettre les économies nécessaires au Système national de santé (SNS) et assurer la prévisibilité, la stabilité et la progressivité de l'impact pour l'industrie pharmaceutique, notamment pour les médicaments en phase de maturité sur le marché.

Le Titre VII de la Loi 29/2006 définit le financement public des médicaments. Il régleme également le régime de fixation et de révision des prix industriels et des marges de distribution et de dispensation en intégrant pour la fixation des prix le critère d'évaluation de l'utilité thérapeutique du médicament et le degré d'innovation. Ces nouvelles modalités découlent de l'application effective du principe de financement sélectif des médicaments. La réforme de la loi sur les médicaments modifie le système de prix de référence (système de contrôle des dépenses pharmaceutiques), notamment la progressivité de l'impact, l'objectivité (cela concerne tous les médicaments présents sur le marché depuis plus de 10 ou 11 ans s'il y a eu de nouvelles indications) et la prévisibilité.

L'article 90 de la Loi 29/2006 définit les modalités de fixation du prix des médicaments.

Le Conseil des ministres est compétent, via décret (sur proposition du ministre de l'économie et des finances, du ministre de l'industrie, du tourisme et du commerce et du ministre de la santé et de la consommation et sous couvert de l'accord préalable de la Commission déléguée du gouvernement pour les questions économiques) pour établir le régime général de fixation des prix industriels des médicaments et des produits sanitaires inclus dans la liste de prestation pharmaceutique du système national de santé et prescrits par ordonnance médicale officielle sur le territoire national à partir de critères objectifs.

La contribution économique correspondant à la distribution et à la prescription des médicaments est fixée par le Gouvernement, avec l'accord de la Commission du Gouvernement déléguée aux affaires

économiques.

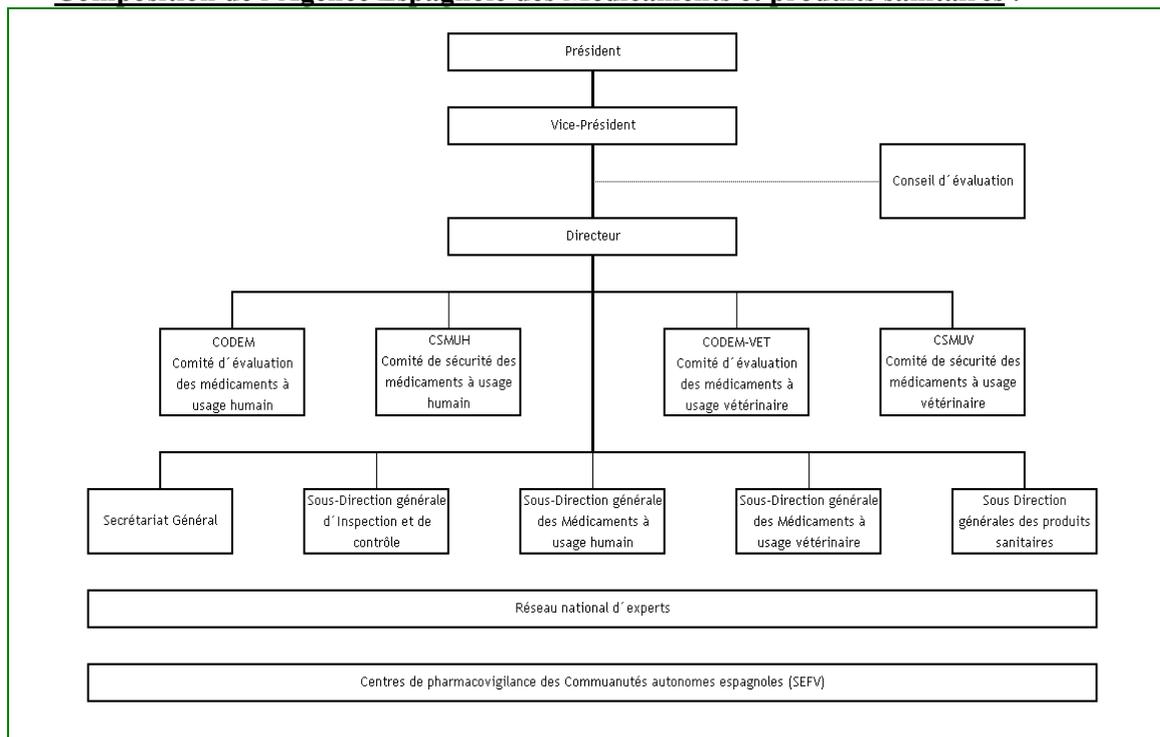
La Commission interministérielle des prix des médicaments (CIPM)³⁷, rattachée au ministère de la santé et de la consommation, fixe de façon motivée et conforme à des critères objectifs le prix industriel maximum des médicaments et des produits sanitaires inclus dans la prestation pharmaceutique du SNS, à charge des fonds publics, prescrits par ordonnance médicale officielle sur le territoire nationale. Sont utilisés comme critères pour déterminer le prix industriels des médicaments et des produits sanitaires : la gravité, la durée et les séquelles des différentes pathologies, les besoins spécifiques des catégories de population, l'utilité thérapeutique et sociale du médicament, la rationalisation de la dépense publique destinée à la prestation pharmaceutique, l'existence de médicaments ou d'autres alternatives pour les mêmes infections, le degré d'innovation du médicament et le prix moyen du médicament dans les Etats membres de l'Union européenne.

Afin de garantir l'objectivité maximale de la fixation des prix, les autorités prennent en considération les rapports sur l'utilité thérapeutique des médicaments élaborés par l'Agence espagnole des médicaments et des produits sanitaires (AEMPS), en collaboration avec un réseau d'experts indépendants (nommés sur proposition des Communautés autonomes). Le ministère de la santé et de la consommation définit le prix de vente au public des médicaments et des produits sanitaires sur la base du prix industriel maximum et des différents coûts afférents à la commercialisation. Les prix industriels des médicaments sont libres pour les médicaments qui ne sont pas à charge des fonds publics et pour les produits, classes de produits ou groupes thérapeutiques déterminés par le gouvernement dans la mesure où des intérêts sociaux et sanitaires le recommanderaient.

Afin de fixer les prix, les laboratoires pharmaceutiques doivent communiquer au ministère de la santé et de la consommation toute l'information disponible sur les aspects techniques, économiques et financiers.

³⁷ La Commission interministérielle des prix des médicaments (CIPM)³⁷ est compétente pour établir le prix industriel maximum appliqué au niveau de l'État espagnol, pour chaque spécialité pharmaceutique financée sur les fonds du Système national de santé (SNS) ou autres fonds publics d'État. La Commission est composée de la façon suivante : (i) - un président: le sous-directeur du Ministère de la Santé et de la Consommation, (ii) un vice-président: le Directeur général de la pharmacie et des produits sanitaires, (iii) les membres: - un représentant du Ministère de l'Économie et des Finances, doté du titre de Sous-directeur général, un représentant du Ministère de l'Industrie, du tourisme et du commerce, doté du titre de Sous-directeur général, le sous-directeur général de l'Économie du médicament et des produits sanitaires de la Direction générale de Pharmacie et des Produits Sanitaires, le Secrétaire de la commission, avec droit de parole mais sans droit de vote, un fonctionnaire de la Sous Direction générale de l'Économie du Médicament et des Produits sanitaires, de la Direction générale de la Pharmacie et des produits sanitaires.

Composition de l'Agence Espagnole des Médicaments et produits sanitaires :



Source : Ministère de la Santé et de la Consommation, www.msc.es

L'article 91 de la Loi 29/2006 définit les modalités de révision des prix. Le prix d'un médicament peut être modifié dès lors que des changements interviennent en matière économique, technique, sanitaire ou d'évaluation de l'utilité thérapeutique. Le Conseil des ministres, après l'accord préalable de la commission déléguée du gouvernement pour les questions économiques, peut réviser globalement ou fixer les conditions de révisions périodiques des prix industriels fixés pour les médicaments et les produits sanitaires pris en charge par le SNS. Le Conseil des ministres, après l'accord préalable de la commission déléguée du gouvernement pour les questions économiques, est également compétent pour réviser les montants correspondants à la distribution et la dispensation des médicaments et des produits sanitaires. Les médicaments qui ne sont pas pris en charge par le SNS mais peuvent être intégrés au système de financement à charge des fonds publics seront financés par les fonds publics en vue de la fixation et de la révision de leurs prix. La révision ou la modification du prix d'un médicament, d'un produit sanitaire ou d'un groupe de médicaments ne peut être réalisée qu'un an après la fixation initiale ou la modification.

L'article 93 définit le système de prix de référence auquel est soumis le financement public des médicaments. Le prix de référence est le montant de prise en charge des médicaments inclus dans la liste des produits pris en charge définie par le ministère de la santé et de la consommation, prescrits et dispensés à partir d'une ordonnance médicale officielle du SNS.

Les ensembles de médicaments pris en charge sont les médicaments où, pour le même principe actif et la même voie d'administration, il existe au moins un médicament générique.

Le ministre de la santé et de la consommation, après l'accord préalable de la commission déléguée du gouvernement pour les questions économiques et le rapport du Conseil interterritorial du SNS, détermine périodiquement (période définie règlementairement) les produits ainsi que les prix de référence et peut fixer des seuils minimums pour ces prix, en aucun cas inférieurs à 2 €. Le prix de référence de ces ensembles de médicaments est la moyenne arithmétique des 3 moindres coûts/traitements/jours des ensembles de médicaments regroupés par voie d'administration calculée

selon la dose quotidienne définie.

Le prix des médicaments génériques ne peut dépasser le prix de référence de l'ensemble auquel il correspond.

3. Part des dépenses de médicaments au sein des dépenses d'assurance maladie et évolution sur cinq ans

La décentralisation sanitaire, effective dans l'ensemble des 17 Communautés autonomes espagnoles depuis 2002, intègre la prise en charge des prestations pharmaceutiques. Dans ce cadre, ce sont les Communautés autonomes qui assument les dépenses pharmaceutiques relevant du Système national de santé (SNS) sur leur territoire.

Dépense pharmaceutique du système national de santé (Md €)

	dépenses pharmaceutiques (Md €)	% sur total dépenses sanitaires	% croissance annuelle
1999	6,60	21,5	-
2000	7,11	21,8	7,7
2001	7,68	21,8	8,0
2002	8,49	22,4	10,5
2003	9,19	22,3	8,3
2004	10,24	22,2	11,4
2005	10,96	21,5	7,1

Source: Ministerio de sanidad y consumo

4. Evolution des dépenses de promotion des médicaments engagées par les laboratoires pharmaceutiques sur les cinq dernières années et règles applicables en la matière

- Évolution des dépenses engagées par les laboratoires : *Données non disponibles.*

- Réglementation applicable en la matière :

Européenne : Directive 2001/83/CE sur les médicaments à usage humain.

État espagnol : Constitution espagnole de 1978.

Loi générale de Défense des consommateurs et usagers 26/1984

Loi générale de publicité 34/1988.

Sectorielle : Loi générale de Santé 14/1986.

Décret de publicité des médicaments à usage humain 1416/1994 :

Le décret relatif à la publicité des médicaments précise que les médicaments à usage humain fabriqués industriellement doivent bénéficier de l'autorisation officielle des autorités publiques, les éléments de promotion du médicament doivent s'ajuster aux informations contenues dans la fiche technique et respecter le principe de juste information, la publicité des médicaments doit en favoriser un usage rationnel, sans en exagérer les propriétés. Conformément à la loi 34/1988, Générale de Publicité, elle ne devra pas être trompeuse. Une série d'obligations et d'interdictions précises complète le texte.

Sectorielle (suite) : Circulaires de la Direction générale de Pharmacie et Produits sanitaires (Circulaires 06/1997 et 07/1997).

Loi 29/2006 de Garantie et usage rationnel des médicaments et produits sanitaires.

Communautés autonomes : Guide catalan sur la publicité des médicaments, 04/2005
Cirulaire 01/2000 du Département de Santé de la CA de Madrid.

Autorégulation : Code Espagnol de Bonnes pratiques pour la Promotion des Médicaments, édité par l'Unité de supervision déontologique de la Fédération espagnole des industries du médicament, FARMAINDUSTRIA.

5. Mécanismes de maîtrise des dépenses de médicament, réformes éventuelles

Différentes réformes ont été menées au cours des dernières années³⁸ :

1999 : Réduction généralisée des prix maxima industriels ;

2000 : Introduction d'un système de référence de prix ;

2002 : Révision des prix de référence et introduction de nouveaux ensembles homogènes dans le système ;

2004 : Modification du système de prix de référence et introduction de nouveaux ensembles homogènes ;

2006 : Adoption de la **Loi 29/2006** (du 26 juillet) **relative aux garanties et à l'usage rationnel des médicaments et des produits sanitaires**.

Les principales orientations de ce texte sont :

- la baisse de 20 % du prix des médicaments commercialisés en Espagne pendant une période supérieure à 10 ans, sous réserve de respecter certaines conditions ;
- l'apport, par l'industrie pharmaceutique, de 2 % du volume des ventes pour financer le Système national de santé ;
- l'application de taxes sur les ventes afin de financer des projets de recherche biomédicale ;
- l'autorisation de mise sur le marché, par la Ministère de la Santé, sous 8 mois, de tous les médicaments pour lesquels il existe un générique dans l'Union européenne ;
- la généralisation de la prescription de médicaments génériques ;
- l'introduction d'un nouveau système de « prix de référence » ;
- l'autorisation de la vente, sur Internet, par les pharmaciens de spécialités pharmaceutiques publicitaires.

Plus largement, cette réforme prend en considération les perspectives de croissance significative des prestations pharmaceutiques subséquentes aux prévisions d'augmentation et de vieillissement de la population. Dans ce cadre, l'utilisation rationnelle des médicaments et le contrôle des dépenses pharmaceutiques permettront de garantir la pérennité de la prestation pharmaceutique et la soutenabilité du SNS. La Loi 29/2006 considère nécessaire le financement sélectif et indiscriminé des médicaments en fonction de l'utilité thérapeutique des médicaments pour améliorer la santé des populations. Les modalités d'inscription ou non des médicaments et des produits sanitaires à la liste des prestations pharmaceutiques prises en charge par le SNS est le mécanisme principal de maîtrise des dépenses de médicaments.

Le Titre VII de la Loi 29/2006 définit les modalités de financement public des médicaments.

Le ministère de la santé et de la consommation décide, préalablement à la mise sur le marché d'un médicament autorisé et enregistré, l'inscription ou non du médicament sur la liste des prestations pharmaceutiques prises en charge par le SNS et les modalités d'inscription.

L'inscription des médicaments sur la liste des prestations pharmaceutiques du SNS est possible via le financement sélectif et non indiscriminé sur la base de critères généraux : (i) gravité, durée et séquelles des différentes pathologies pour lesquelles les produits sont indiqués, (ii) besoins spécifiques de certaines catégories de population, (iii) utilité thérapeutique et sociale du médicament, (iv) rationalisation de la dépense publique pharmaceutique, (v) existence de médicaments ou d'autres alternatives pour les mêmes infections et (vi) degré d'innovation du médicament.

³⁸ Source : NERA Economic Consulting, "Impacto de la regulación económica sobre la I+D de la industria farmacéutica española", 03/2006.

Les groupes, sous groupes, catégories ou classes de médicaments ou produits sanitaires dont le financement public n'est pas justifié ou considéré comme nécessaire ne seront pas pris en charge par le SNS. Les médicaments publicitaires, les produits cosmétiques, diététiques, les eaux minérales, les élixirs, les dentifrices et autres produits similaires ne seront jamais pris en charge par le SNS.

La décision d'exclure totalement, partiellement ou de soumettre à des conditions spéciales de financement des médicaments déjà inscrits à la prestation pharmaceutique du SNS est réalisée sur la base des critères définis (cf. supra), du prix ou du coût des médicaments comparables existants sur le marché et des orientations du conseil interterritorial du SNS.

Le gouvernement révisé périodiquement et actualise les médicaments et les produits sanitaires inscrits à la prestation pharmaceutique du SNS, conformément à l'évolution des critères d'utilisation rationnel, des connaissances scientifiques, ou suite à l'apparition de nouveaux médicaments de plus grande utilité thérapeutique ou d'effets opposés qui modifient la relation bénéfice/risque.

Les modalités de fixation des prix des médicaments et des produits sanitaires à charge des fonds publics, de révision ou de modification de ces prix et de définition du système de prix de référence participent également à la rationalisation des dépenses pharmaceutiques (cf. question 2).

6. Impact d'éventuelles réformes de maîtrise des dépenses sur le secteur de l'industrie pharmaceutique

La Loi 29/2006 est, selon la Fédération nationale des laboratoires pharmaceutiques (Farmaindustria), de nature à affecter le secteur de deux façons:

- Elle stimule la traçabilité des médicaments et supprime la politique de bonifications. Ces dispositions pourraient encourager dans la pratique, selon les industriels, le développement du commerce parallèle et inciteraient les entreprises de distribution à investir dans de nouveaux systèmes d'information de suivi des produits.
- La fin des bonifications ne permettra plus aux distributeurs de bénéficier de réductions de prix ou d'autres types de prestations de la part des laboratoires en fonction de la quantité de marchandise achetée.

7. Taxation de l'industrie du médicament et évolution au cours des cinq dernières années

Il n'existe pas d'impôt additionnel à l'impôt sur les sociétés des entreprises du médicament. Il existe uniquement des taxes qui ont pour objet de financer le coût de la prestation de service de l'administration et notamment de l'agence espagnole du médicament et des produits sanitaires et de la direction générale de la pharmacie et des produits sanitaires. S'agissant des impôts de droit commun, l'Agence fiscale espagnole ne dispose pas à ce jour de données sectorielles pouvant nous être communiquées.

1. Contributions spécifiques au secteur

Libellé de la taxe	Débiteur	Base légale	Rendement (M€)			
			2004	2005	2006*	2007*
Taxes perçues au profit de l'agence espagnole du médicament et des produits sanitaires (1)	Personne morale ou physique demandant une prestation à l'agence	Ley General de Sanidad de 1986 (RCL 1986, 1316), Real decreto 1338/2006	22,9	52,6	56,9	nd
Total			22,9	52,6	56,9	nd
Taxes perçues au profit de la direction générale de la pharmacie et des produits sanitaires	Personne morale ou physique demandant une prestation à l'agence	Real Decreto 66/97, 414/96, 1662/200, Ley 29/2006	0,05	0,03	0,03	nd
Total (2)			0,05	0,03	0,03	nd

Nd : non disponible

(1) Regroupements de neuf types de taxes correspondant à des prestations de services demandées à l'agence : Produits pharmaceutiques à usage humain - Procédure d'autorisation et d'inscription au registre du médicament humain : 7 713,05 €

(2) Les taxes ont été transférées à l'agence espagnole du médicament.

2. Impôt de droit commun (IS - TVA)

Données non disponibles.

3. Répartition par débiteur

Données non disponibles.

8. Mesures fiscales visant à favoriser la recherche dans le secteur (amortissement accéléré, crédit d'impôt, avantages pour les chercheurs)

L'industrie du médicament est tout particulièrement concernée par des mesures fiscales relatives à la

recherche et à la propriété intellectuelle.

Les mesures concernent principalement le crédit d'impôt espagnol **Recherche et Développement (Investigación + Desarrollo)** et **Innovation Technologique (Innovación Tecnológica)** qui devrait être supprimé en 2011, comme l'essentiel des réductions d'impôt dont bénéficiaient les entreprises jusqu'en 2006.

D'autres mesures favorables à la recherche peuvent être accordées prenant des formes multiples comme l'**amortissement accéléré** ou dans le but de **favoriser l'emploi des chercheurs**, depuis le 1^{er} janvier 2007, mais uniquement à condition de renoncer au crédit d'impôt recherche.

Des mesures non spécifiques au secteur du médicament concernent cependant les entreprises de ce secteur et notamment une disposition de la fiscalité des sociétés en Espagne, entrée en vigueur début 2002 qui permet aux entreprises espagnoles des **déductions en cas de prise de participations** dans des sociétés étrangères (sujet suivi actuellement par la commission de Bruxelles).

2.1. Recherche et Développement (I + D) et Innovation Technologique (Innovación Tecnológica)

L'avantage fiscal en Espagne est constitué par une réduction d'impôt. Il est observé que cette réduction espagnole ne coïncide pas totalement avec le crédit impôt recherche en vigueur en France, dès lors qu'en Espagne le montant de la réduction n'est pas constitutif d'une créance sur le Trésor remboursable ou mobilisable auprès d'un organisme financier.

Le dispositif fiscal espagnol, qui a été mis en place pour la première fois en 1996, a connu des aménagements successifs.

La réglementation fiscale actuellement en vigueur, encadre précisément la définition des activités de **Recherche et Développement et d'Innovation Technologique** et prévoit un avantage fiscal lié à une réduction d'impôt, en matière d'impôt sur les sociétés.

En complément à ce dispositif de réduction, la norme fiscale espagnole encourage également ces activités en autorisant un amortissement libre pour certains biens affectés à la recherche et au développement et en offrant au contribuable un service de consultation et d'accord préalable pour l'estimation des dépenses.

2.1.1 Définitions

La législation espagnole distingue les activités **de recherche et développement de l'innovation technologique**, ainsi que **les dépenses** (les coûts indirects sont exclus) **des investissements**.

- Concept de Recherche et de Développement (I+D)

Recherche : recherche originale et planifiée qui permet de découvrir de nouvelles connaissances et une meilleure compréhension dans le domaine scientifique et technologique.

Développement : mise en pratique des résultats de la recherche ou de toutes autres connaissances scientifiques pour la fabrication de nouveaux matériaux, produits ou pour la conception de nouveaux processus ou systèmes de production ou encore dans l'amélioration substantielle des produits ou processus de production déjà existants.

La loi sur l'impôt sur les sociétés (LIS), précise de manière expresse les activités qui sont éligibles à la réduction fiscale.

En matière de développement pouvant concerner l'industrie du médicament, elle énumère notamment les opérations suivantes ;

- . La matérialisation de nouveaux produits ou processus sur un plan, un schéma ou un dessin.
- . La création d'un premier prototype non commercialisable.
- . Les projets de démonstration initiale ou projets pilotes pourvu que ces derniers ne puissent pas être utilisés directement pour des applications industrielles ou une exploitation commerciale.
- . La conception et élaboration d'échantillonnages pour le lancement des nouveaux produits.
- . La conception de "software" avancé.

- Innovation Technologique (IT)

Innovation technologique : activité dont le résultat porte sur une avancée technologique dans l'obtention de nouveaux produits ou de processus de production ou encore dans l'amélioration substantielle des produits ou processus de production déjà existants.

En matière d'innovation technologique pouvant concerner l'industrie du médicament, la loi fiscale énumère limitativement la nature des dépenses qui peuvent être retenues au plan fiscal pour bénéficier du dispositif de réduction d'impôt :

- La matérialisation de nouveaux produits ou processus sur un plan, un schéma ou un dessin.
- La création d'un premier prototype non commercialisable.
- Les projets de démonstration initiale ou projets pilotes pourvu que ces derniers ne puissent pas être utilisés directement pour des applications industrielles ou une exploitation commerciale.
- Le diagnostic technologique permettant l'identification, la définition et l'orientation de solutions technologiques avancées réalisées par les Universités, Organismes publics de Recherche ou Centres d'innovation et de Technologie, reconnus et enregistrés comme tels.

La loi énumère précisément la nature des frais qui peuvent être retenus, il s'agit des dépenses liées à :

- des projets dont la réalisation a été confiée à des Universités, Organismes publics de Recherche ou Centres d'innovation et de Technologie, reconnus et enregistrés comme tels ;
- un Concept industriel ou ingénierie de processus de production, qui comportent la conception et l'élaboration de plans, de dessins et de supports destinés à définir les éléments descriptifs, les spécifications techniques et caractéristiques de fonctionnement nécessaires pour la fabrication, l'essai, l'installation et l'utilisation d'un produit ;
- l'acquisition de technologie avancée sous forme de brevets, licences, "savoir-faire" et dessins. Dans ce cas de figure, la déduction est soumise à deux restrictions. L'acquisition ne doit pas être effectuée auprès d'une personne ou un organisme lié à la personne qui bénéficie de la réduction. De même, le montant de la dépense prise en compte est plafonné (1 000.000 € /an).
- l'obtention d'une certification de qualité de la série ISO 9000, GMP ou assimilés, sans que soient pris en compte dans la base de la déduction les frais correspondant à l'implantation de ces normes.

2.1.2. Base de la déduction (cf. annexe)

La détermination de la réduction d'impôt comporte le calcul de la base de la réduction et l'application de taux.

La base de la réduction conduit à distinguer les dépenses et les investissements ;

- **Les dépenses** sont celles engagées au titre des activités de I+D. En outre comme précisé antérieurement, en matière d'IT ;
- **Les investissements** réalisés au titre d'éléments matériels ou immatériels immobilisés, affectés exclusivement aux activités de I+D et mis en services sur la période fiscale au titre de laquelle la réduction est demandée.

Les dépenses précitées doivent par ailleurs répondre à certaines conditions pour être retenues dans la base de la réduction ;

- Elles doivent correspondre à une charge comptable. Sont donc exclues les charges qui à un titre ou un autre, sont prises en compte au plan fiscal extra-comptablement, pour la détermination du résultat imposable.
- Elles doivent avoir un lien direct avec les activités considérées et y être effectivement affectées. Au titre des dépenses de I+D, sont considérées comme telles ;
 - * Le coût du personnel affecté directement à cette activité, c'est-à-dire les chercheurs, techniciens, personnel assimilé et autre personnel d'appui.
 - * Le coût des matières premières, matières consommables et services utilisés directement dans le projet.
 - * L'amortissement de l'actif immobilisé affecté directement à cette activité.

En revanche, sont exclus de la base de réduction, les coûts indirects de l'activité de I+D, même s'ils répondent à une imputation rationnelle, ainsi que les coûts liés aux frais de « structure générale » de l'entreprise et ceux à caractère financier.

- Le lieu de réalisation de l'activité peut être en Espagne ou à l'étranger. Dans ce dernier cas, il importe que l'activité principale soit réalisée en Espagne et que celle développée à l'étranger (activité secondaire, en terme qualitatif) n'excède pas **25%** du total de l'investissement (demande de la Commission Européenne adressée à l'Espagne afin de modifier ce dispositif).
- Les frais de l'activité doivent donner lieu à une présentation individualisée par projet.
- Lorsque l'activité **I+D ou IT** est subventionnée, la base de la réduction est diminuée à concurrence de **65%** des subventions perçues pour le développement des dites activités.

Les activités de **I+D** et **d'IT** décrites, peuvent donner lieu à déduction lorsqu'elles sont sous-traitées par un tiers. Dans ce cas, la société qui a ordonné la réalisation des travaux pourra bénéficier de la réduction d'impôt. Le sous-traitant devra toutefois communiquer au donneur d'ordre le montant de la base de déduction à retenir, comportant exclusivement les dépenses et investissements directs liés à ces activités.

2.1.3. Taux

Concernant les taux de réduction applicables, la LIS distingue les activités de **I+D** et celles **d'IT**. Le montant du crédit est diminué entre 2007 et 2008 : **seul 92 % du crédit sera disponible en 2007 et 85 % à compter de 2008.**

Taux des I+D

Pour les activités de **I+D**, le montant de la réduction est différent selon que l'on envisage des dépenses ou des investissements.

Dans le premier cas, le taux est en rapport avec les dépenses engagées au titre des exercices précédents. Ainsi, lorsque les dépenses d'une période de déduction considérée sont supérieures à la moyenne de celles réalisées au cours des deux années précédentes, un taux général de **30 %** (2007 : $0,92 \times 30\%$ soit 27 %) est applicable jusqu'à concurrence de cette moyenne et un taux de **50 %** (2007 : $0,92 \times 50\%$ soit 46 %) est retenu pour la quote-part de frais qui dépassent cette même moyenne.

Indépendamment de ces pourcentages de déduction, une autre réduction additionnelle de **20 %** (2007 : $0,92 \times 20\%$ soit 18 %) est applicable sur les dépenses de personnel engagées pour la rémunération des chercheurs qualifiés affectés exclusivement à des activités de **I+D**. Cette réduction additionnelle peut être également pratiquée sur des frais correspondant à des projets de **I+D** réalisés avec des Universités, Organismes publics de Recherche ou Centres d'innovation et de technologie, reconnus.

Les investissements réalisés au titre des éléments matériels ou immatériels immobilisés, affectés exclusivement aux activités de I+D, donnent lieu à une réduction calculée avec un taux spécifique de **10 %** (2007 : $0,92 \times 10\%$ soit 9 %).

Taux des IT

S'agissant enfin de la réduction pour les activités **d'IT**, le pourcentage de déduction est différent en fonction du type de dépenses engagées :

- **15 %** (2007 : $0,92 \times 15\%$ soit 13 %) au titre des projets dont la réalisation est effectuée par des Universités, Organismes publics de Recherche ou Centres d'innovation et de technologie, reconnus.
- **10 %** (2007 : $0,92 \times 10\%$ soit 9 %) dans les cas suivants: concept industriel et ingénierie de processus de production, acquisition de technologie avancée sous forme de brevets, licences, "savoir-faire" et obtention d'une certification de qualité de la série ISO 9000, GMP ou assimilée.

2.1.4. Plafonnement des réductions

La LIS prévoit un plafonnement des réductions précitées. Ainsi, l'ensemble constitué par les réductions au titre de la I+D et de l'IT et un groupe d'autres réductions (notamment les réductions en faveur des investissements culturels, des activités exportatrices, de la formation professionnelle..), ne peut donner lieu à une réduction globale excédant une limite de **35 %** de l'impôt dû au titre d'une période d'imposition considérée.

Toutefois, cette limite est portée à **50%** en 2007 lorsque les dépenses effectuées sur la période fiscale correspondent uniquement à des activités de I+D et d'IT et que le montant de la réduction correspondante excède **10% de l'impôt dû**.

La quote-part de réduction non imputée sur l'impôt dû au titre d'un exercice, en raison d'un plafonnement ou d'un impôt d'imputation insuffisant, est reportable sur une période de 15 ans (période de report en vigueur depuis le 1-1-2002, 10 années antérieurement).

Pour les entités qui ont des activités permettant d'absorber les 50 %, le taux sera réduit à 16,25 % et à 15 % à compter de 2008.

2.1.5. Consultations et demandes d'accord préalables

La réglementation fiscale a évolué de manière à offrir au contribuable une meilleure « sécurité fiscale », l'Administration fiscale étant dorénavant liée par les expertises du Ministère de la Science et de la Technologie.

La LIS prévoit, en ce sens, différentes procédures, qui comportent plusieurs niveaux d'engagement pour l'administration.

En premier lieu, le contribuable peut adresser des demandes de consultations à l'Administration fiscale pour la détermination de sa réduction en matière de I+D et d'IT. Lorsque l'intéressé met en pratique les éléments de réponse fournis, aucune sanction ne peut lui être appliquée en cas de remise en cause postérieure de la réduction.

Depuis 1-1-2000, l'assujetti peut en outre demander à l'Administration, un accord préalable sur l'évaluation des dépenses correspondant à des projets de I+D et d'IT non encore engagés. La loi prévoit que cette procédure doit aboutir dans un délai maximum de 6 mois. L'Administration est liée par l'accord d'évaluation conclu et ne peut le remettre en cause à l'occasion d'un contrôle postérieur.

Enfin à compter du 01.01.2003, les assujettis à l'IS qui réalisent des activités de I+D et d'IT, pourront produire un rapport émis par le Ministère de la Science et de la Technologie ou un organisme assigné par ce dernier, qui constate le respect des conditions scientifiques et technologiques nécessaires pour considérer l'existence d'une activité de recherche et développement ou d'innovation technologique au sens de la loi fiscale. Ce rapport aura un caractère contraignant pour l'Administration fiscale.

Ce document pourra être produit, avec le même caractère contraignant pour l'Administration, dans les procédures de consultations et d'accords préalables d'évaluation des dépenses précitées.

La procédure d'élaboration des rapports est effectuée au moyen d'une demande adressée à l'organisme compétent selon un modèle type accompagné d'un projet individualisé dans lequel sont décrites les activités devant bénéficier de la déduction.

Le délai maximum pour rédiger le rapport de réponse est de 3 mois. Le défaut de réponse dans ce délai ne vaut pas acceptation tacite de la part de l'administration.

2.2. Amortissement accéléré

En accompagnement du dispositif de réduction d'impôt, la norme fiscale espagnole prévoit des mesures complémentaires, en matière d'amortissement et de sécurité juridique, pour encourager les activités de I+D et d'ID.

- Les entreprises qui développent des programmes de I+D, peuvent amortir librement au plan fiscal, les investissements qu'elles réalisent au titre des:

- Eléments matériels ou immatériels de l'actif immobilisé, affectés aux activités de I+D.

- Bâtiments, mais pour la seule partie affectée à ces activités. Le reste de l'édifice est amorti selon les règles de droit commun.

- Dépenses de I+D que l'entreprise a enregistré comptablement en immobilisation.

Il est important de relever que l'amortissement libre pratiqué au plan fiscal, constitue une charge extra-comptable pour la détermination du résultat imposable. Dès lors, pour la détermination de la

réduction d'impôt, seul l'amortissement enregistré comptablement pourra être retenu.

2.3. Réduction de cotisations sociales pour le personnel dédié à la recherche

A compter de 2007, les entreprises peuvent opter pour le crédit d'impôt recherche ou pour le bénéfice d'une réduction d'impôt de 40 % des dépenses de cotisations sociales versées pour le personnel dédié à la recherche.

2.4. Amortissement du « fonds de commerce financier »

Les participations financières dans des sociétés non résidentes en Espagne peuvent faire l'objet d'un amortissement au taux de 5% correspondant à la différence entre le prix d'acquisition de la participation moins la valeur théorique de cette participation.

L'industrie du médicament a bénéficié de ce dispositif lors de l'acquisition du laboratoire Forte Pharma par la société espagnole Natraceutical.

2.5. La propriété intellectuelle

2.5.1 Les brevets

L'amortissement des brevets est autorisé en Espagne, seuls les brevets acquis à titre onéreux peuvent être amortis, et non ceux développés en entreprise.

Les produits des cessions et des concessions de licences d'exploitation sont en général considérés comme des plus-values à long terme, sans pour autant qu'elles bénéficient systématiquement d'un taux réduit.

2.5.2 Les marques

L'amortissement des marques est similaire à celui des brevets.

Les produits de cession de marques bénéficient d'un régime d'imposition similaire à celui des cessions de brevets.

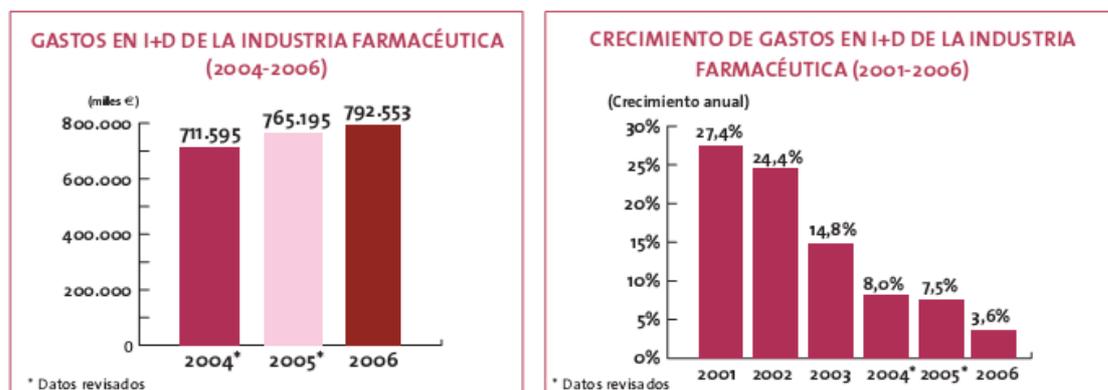
2.6. Eléments statistiques

2.6.1 Montant des dépenses fiscales dans le budget en matière de Recherche, développement et innovation

En millions d'euros	2005	2006	2007
Recherche, développement et innovation	216,08	262,55	377,19
% / DEPENSES TOTALES	0,5	0,5	0,73

2.6.2 Eléments statistiques concernant le secteur pharmaceutique (source « *Farmaindustria* »)

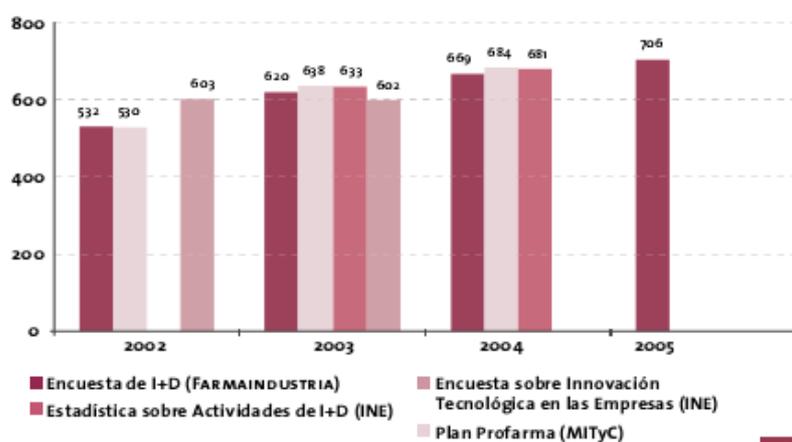
Investissement dans l'industrie pharmaceutique en Espagne 1995-2004.



Source : Farmaindustria

Etudes comparatives des statistiques concernant les dépenses et le personnel dédié à la recherche dans l'industrie pharmaceutique en Espagne sur la période 1995-2004.

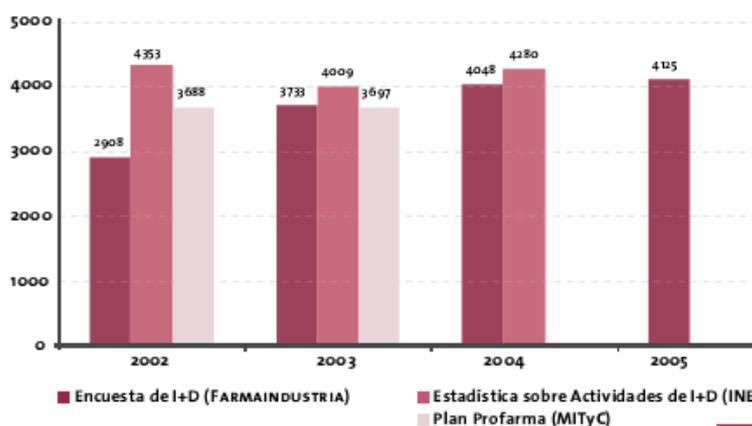
GASTO TOTAL EN I+D FARMACÉUTICA EN ESPAÑA (COMPARATIVA ENTRE ESTADÍSTICAS)



GRÁFIC

Source : Farmaindustria, INE, ministerio de industria, turismo y comercio

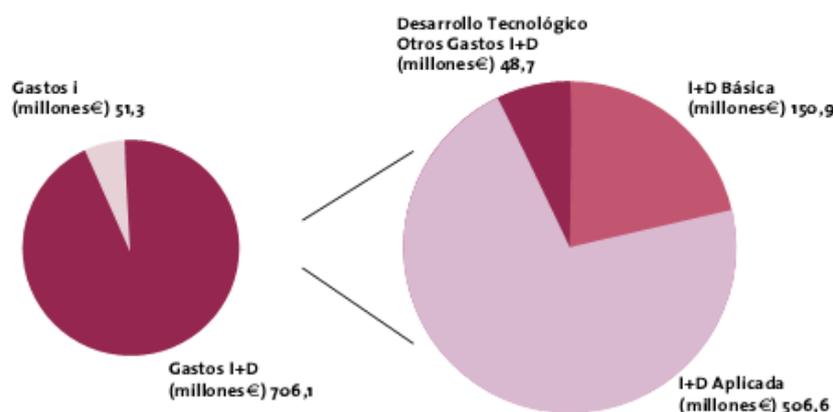
PERSONAL DEDICADO A ACTIVIDADES DE I+D (COMPARATIVA DE ESTADÍSTICAS)



GRÁFIC

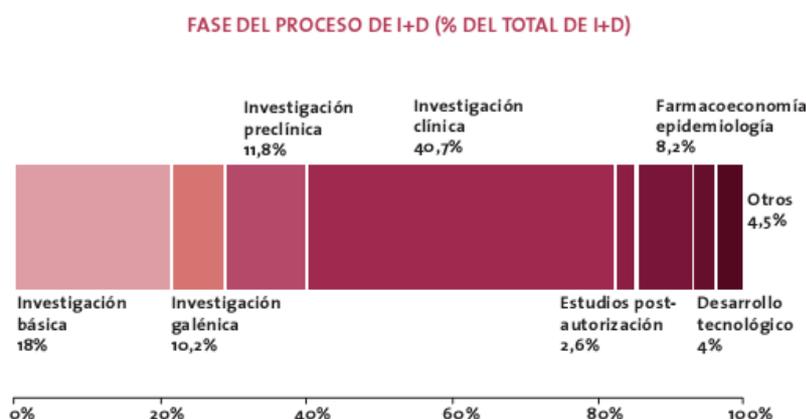
Source : Farmaindustria, INE, ministerio de industria, turismo y comercio

Parts représentative des différents investissements I+D et IT



Source : Farmaindustria

Affectation des dépenses dans un processus de recherche



Source : Farmaindustria

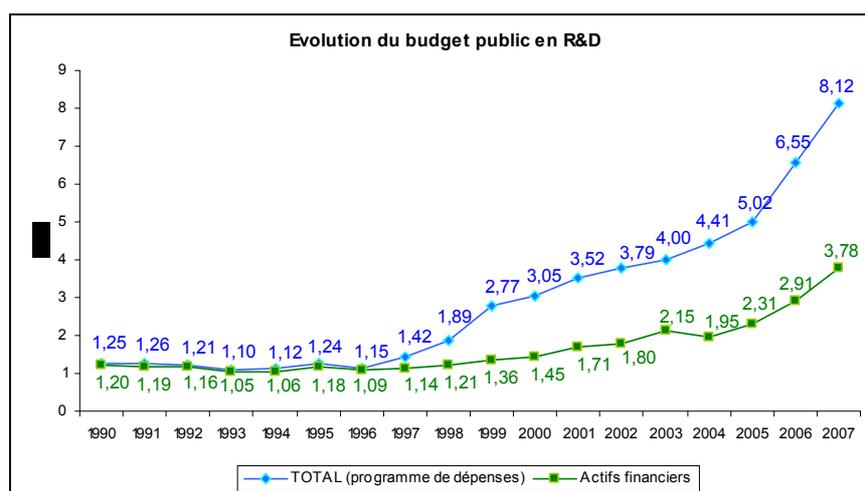
9. Mesures prises pour développer le secteur de l'industrie pharmaceutique

La Loi 29/2006, du 26 juillet, relative aux garanties et à l'usage rationnel des médicaments et des produits sanitaires entend favoriser la R&D dans le secteur pharmaceutique, notamment grâce à la baisse de la pression fiscale supportée par les laboratoires qui investissent une part de leur bénéfices dans des activités de R&D.

La loi contre la morosité financière des opérations commerciales, transposition de la Directive européenne 2000/35/CE, entend combattre les mauvais payeurs ou le retard dans le règlement des opérations de la part du client après le délai contractuellement scellé par les parties. Cette disposition s'applique notamment aux administrations publiques qui doivent régler les fournisseurs sous soixante

jours, auquel cas elles paieront des indemnités de retard. Parfois victime de délais de paiement particulièrement longs de la part des centres sanitaires et hospitaliers, l'industrie pharmaceutique est directement concernée par cette nouvelle loi³⁹.

Le Conseil des ministres a adopté, le 14 septembre dernier, le nouveau Plan national de R & D & innovation pour la période 2008-2011. Le plan, qui est le principal instrument du gouvernement espagnol en matière de développement scientifique et technologique, prévoit de doubler le financement par rapport au Plan 2004-2007. Les principales innovations du Plan sont la mise en place d'un guichet unique interministériel de gestion des demandes et attributions des aides, ainsi qu'un calendrier stable des convocations des aides à pourvoir. Les financements ne seront plus attribuer selon les thématiques spécifiques de recherche mais selon le type d'actions (ressources humaines, projets, renforcement institutionnel, infrastructures, utilisation de la connaissance, articulation et internationalisation du système). Le renforcement des instituts, des départements universitaires et des centres d'excellence, le soutien aux demandes de brevet et la valorisation de la connaissance et du transfert technologique sont particulièrement mis en avant dans le nouveau plan. Cinq champs de connaissances stratégiques ont également été identifiés qui bénéficieront de programmes spécifiques : la santé et les biotechnologies, l'énergie et le changement climatique, les télécommunications et la société de l'information, les nanosciences et la nanotechnologie, les nouveaux matériaux et les nouveaux processus industriels. Le plan prévoit également le renforcement de la collaboration internationale, notamment avec l'Europe et l'Amérique Latine.



Source: Ministerio de Economía y Hacienda, budgets de l'Etat 1990-2007

Plus largement, dans le cadre du PLF 2008, les investissements en capital humain et technologique intègrent les priorités de dépenses du Gouvernement. Les dépenses en R&D sont renforcées : le volet destiné à soutenir le capital humain et technologique se voit allouer un budget en hausse de 16,4 % par rapport au budget initial de 2007, soit 10,5 Md €, répartis entre 2,8 Md € pour l'éducation (+ 14 %) et 7,7 Md € pour la R&D (+ 17,4 % par rapport à 2007). Le gouvernement espagnol a également défini une politique globale de renforcement des investissements en R&D : le programme Ingenio 2010 (cf. annexe). Il existe également au niveau national des incitations fiscales en matière de recherche et développement (cf. question 8).

10. Législation applicable en matière de propriété intellectuelle

L'Espagne est signataire des principales conventions et accords internationaux en matière de propriété industrielle tels la Convention de Munich de 1973 sur le brevet européen et le Traité de Washington de 1970 sur les brevets (PCT). En outre, la loi 11/1986 sur les brevets d'invention et les

³⁹ Source : *Recoletos Conferencias*, 10/2006

modèles d'utilité constitue le cadre juridique du brevet en Espagne, texte qui a été complété à plusieurs reprises par la transposition des directives européennes en la matière.

La protection des brevets est gérée par l'Office espagnol des brevets et des marques (OEPM), rattaché au ministère de l'industrie, du commerce et du tourisme. L'Office encourage et soutient le développement technologique et économique des entreprises en délivrant les différents titres de propriété industrielle, après examen des demandes, tout en assurant une diffusion de l'information sur les différentes modalités de la propriété industrielle.

Le nombre de demandes de brevets d'origine espagnole déposées à l'OEPM en 2006 s'est élevé à 3098, soit une augmentation de 2% par rapport à l'année précédente. Dans le même sens, les demandes de brevets européens d'origine espagnole ont recensé une hausse de 13,52% et de 14,29% pour les brevets PCT.

Le gouvernement a engagé une politique publique en faveur de la R&D. Cette priorité s'est traduite dans le « Programme national de réformes » (PNR) qui définit les mesures pour atteindre les objectifs de la stratégie de Lisbonne. Le gouvernement s'est fixé une série d'objectifs transitoires à atteindre, selon les lignes directrices européennes, qui ont été regroupés dans sept domaines d'activités dont la mise en place du **Plan de soutien à l'activité des entreprises**, adopté en janvier 2006. Il se décline en cinq axes : favoriser l'esprit d'entreprise au sein de la société (*i*), encourager la création et la croissance des entreprises (*ii*), augmenter la capacité d'innovation et de transformation de la connaissance (*iii*), renforcer l'internationalisation des entreprises (*iv*) et simplifier les procédures administratives (*v*).

Le renforcement de la capacité d'innovation des entreprises se traduit plus concrètement par la mise en place d'initiatives tendant à améliorer la gestion de la propriété industrielle afin de faciliter la diffusion de l'information des brevets à travers une meilleure collaboration de l'Office espagnol des brevets et les entreprises.

Situation des brevets pharmaceutiques : manque d'harmonisation de la législation espagnole

Avant 1986, les produits pharmaceutiques ne faisaient pas l'objet d'une protection au titre de la propriété industrielle en Espagne. Le traité d'adhésion à la CEE prévoyait une période transitoire de six ans afin de permettre à l'industrie pharmaceutique espagnole de s'adapter à la nouvelle réglementation européenne en matière de brevet. Au cours de cette période, les médicaments pouvaient seulement faire l'objet d'une demande de « brevet de procédure » dont la protection est inférieure à celle du « brevet de produit ». Depuis le 7 octobre 1992, les produits pharmaceutiques bénéficient pleinement d'une protection en Espagne avec la reconnaissance tant du brevet de produit que du brevet de procédure. La période transitoire a donné lieu à une situation paradoxale : jusqu'à 2012, certains produits pharmaceutiques, commercialisés sur le territoire espagnol, jouissent d'une protection de produit sur l'ensemble des pays de l'Union européenne sauf en Espagne où leur générique est commercialisé.

En 1994, l'Espagne a ratifié, au sommet de l'OMC de Marrakech, l'ADPIC (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle conclus dans le cadre de l'Organisation) qui reconnaît l'extension de la protection des médicaments, c'est-à-dire du brevet de produit, aux produits protégés par le « brevet de procédure » déposés avant 1995.

Le secteur pharmaceutique espagnol invoque cette disposition en exigeant la rétroactivité de la protection du brevet de produit aux médicaments déposés avant le 7 octobre 1992 et souligne l'incohérence de la législation espagnole, ainsi que la position de l'OEPM qui refuse d'appliquer l'ADPIC. Par ailleurs, la position des tribunaux, saisis sur cette question, est divergente. D'une part, le tribunal n°5 de première instance de Madrid a statué récemment sur cette question en invoquant qu'un traité international est directement applicable en droit interne et reconnaît donc l'application directe des dispositions de l'ADPIC en Espagne. Cette décision fait actuellement l'objet d'un appel et pour le moment la décision n'a toujours pas été prononcée. D'autre part, d'autres tribunaux ont statué dans le sens inverse, à savoir, que les dispositions de l'ADPIC n'étaient pas directement applicables

en droit espagnol. La question n'est toujours pas tranchée.

Dans ce sens, plusieurs laboratoires pharmaceutiques, notamment français présents en Espagne, les laboratoires Servier et Sanofi Aventis, avaient attiré l'attention des autorités espagnoles sur ce problème, à travers la Mission Economique, à l'occasion du débat parlementaire sur la nouvelle loi sur le médicament, adoptée en juillet 2006. L'association espagnole de l'industrie pharmaceutique *Farmaindustria* avait insisté sur le fait que cette situation risquerait à court terme d'entraîner une forte baisse des investissements étrangers en R&D en Espagne en raison notamment de la forte concurrence du secteur des génériques qui bénéficie du vide juridique dans ce domaine. Le directeur général de *Farmaindustria* avait estimé, en juin 2006, que cette situation supposait une perte de 1,4 Md € pour le secteur d'ici à 2013. La nouvelle loi du médicament 29/2006 n'a pas abordé ce problème, au grand regret de l'ensemble du secteur pharmaceutique espagnol. La question demeure donc ouverte.

11. Jugement sur l'attractivité globale du pays pour l'industrie pharmaceutique, notamment par rapport à la France

Nous ne disposons pas d'éléments de comparaison fiables pour évaluer cette attractivité par rapport à la France. Néanmoins, il faut souligner le climat favorable offert par l'apparition de clusters en Biosciences, dont la constitution est encouragée par les institutions publiques de l'État espagnol et des Communautés autonomes. Ce paysage propice aux affaires est également complété par l'implantation de laboratoires, centres de R&D, fédérations européennes. En effet, les coûts d'implantation et de fonctionnement d'un centre de recherche sont inférieurs à ceux pratiqués en France.

TABLEAU RECAPITULATIF DES DEDUCTIONS		
	I + D	IT
Calcul de la déduction	Taux général de 30 % lorsque les dépenses d'une période de déduction considérée, sont supérieures à la moyenne de celles réalisées au cours des deux années précédentes.	Taux de 15 % au titre des projets dont la réalisation est effectuée par des Universités, Organismes publics de Recherche ou Centres d'innovation et de technologie.
	Taux de 50 % pour la quote-part de frais qui dépassent cette même moyenne.	
	Réduction additionnelle de 20 % est applicable sur les dépenses de personnel engagées pour la rémunération des chercheurs qualifiés affectés exclusivement à des activités de I+D . Réduction additionnelle de 20 % est également pratiquée sur des frais correspondant à des projets de I+D réalisés avec des Universités, Organismes publics de Recherche ou Centres d'innovation et de technologie.	Taux de 10 % dans les cas suivants: concept industriel et ingénierie de process de production, acquisition de technologie avancée sous forme de brevets, licences, "savoir-faire" et obtention d'une certification de qualité de la série ISO 9000, GMP ou assimilée.
	Réduction calculée avec un taux spécifique de 10 % sur les investissements réalisés au titre des éléments matériels ou immatériels immobilisés, affectés exclusivement aux activités de I+D.	
Subventions	Lorsque l'activité I+D ou IT est subventionnée, la base de la réduction est diminuée à concurrence de 65% des subventions perçues pour le développement des dites activités	
Territorialité	Le lieu de réalisation de l'activité peut être en Espagne ou à l'extérieur. Dans ce dernier cas, il importe que l'activité principale soit réalisée en Espagne et que celle développée à l'étranger (activité secondaire, en terme qualitatif) n'excède pas 25% du total de l'investissement (demande de la Commission Européenne adressée à l'Espagne afin de modifier ce dispositif).	
Plafonnement	Réduction globale ne pouvant excéder une limite de 35 % de l'impôt dû au titre d'une période d'imposition considérée. Limite portée à 50% en 2007 lorsque les dépenses effectuées sur la période fiscale correspondent uniquement à des activités de I+D et d'IT et que le montant de la réduction correspondante excède 10% de l'impôt dû . Pour les entités qui ont des activités permettant d'absorber les 50 %, le taux sera réduit à 16,25 % et à 15 % à compter de 2008.	

Stratégie de R&D (Ingenio 2010)

Le retard technologique de l'Espagne par rapport aux autres grandes économies européennes résulte de la faiblesse du système dans le secteur public -notamment du fait de ressources insuffisantes-, d'un niveau insuffisant de masse critique (dans le public comme dans le privé) et du manque de collaboration entre les secteurs public et privé. La nouvelle stratégie du gouvernement, le plan Ingenio 2010, se résume à trois objectifs:

- augmenter la part des dépenses de R&D de 1,05% en 2003 à 1,6% en 2008 et à 2% en 2010 ;
- augmenter la contribution du secteur privé dans la R&D de 48 % en 2003, à 52,5% en 2008, à 55% en 2010 ;
- atteindre le ratio moyen de dépenses pour les TIC/PIB de l'UE-15 en 2010, soit 7% du PIB (4,8% en 2004).

Principales mesures :

a) augmentation des ressources destinées à la R&D :

Augmentation des ressources budgétaires allouées à la R&D civile de 25% minimum chaque année tout au long de la législature (+27% en 2005 et +30% en 2006 et 2007).

b) attention particulière pour développer des activités stratégiques autour de 3 programmes :

- **Programme CENIT** (Consortiums stratégiques nationaux de recherche technologique) visant à stimuler la coopération en matière de R&D entre les entreprises, les universités, les centres de recherches, parcs scientifiques et technologiques et les centres technologiques afin d'augmenter la capacité scientifico-technologique des entreprises espagnoles.

Ce programme se décline en 3 activités :

- les projets CENIT : projets de recherche public-privés d'envergure qui bénéficient d'un cofinancement : pour être qualifié, un projet doit durer au moins 4 ans avec un budget minimum de 5 M€ annuels et une participation minimale au financement de 50% par l'entité privée ;

- le Fonds de fonds : il investit dans des fonds de capital-risque qui investiront eux-mêmes dans des entreprises technologiques en phase de démarrage ;

- le Programmes Torres Quevedo : il s'agit de densifier la relation entre le monde universitaire et les entreprises privées, en facilitant l'insertion de chercheurs hautement qualifiés dans des entreprises (minimum de 1 300 docteurs en 2010, soit quatre fois plus qu'en 2003) en finançant les contrats de ces chercheurs dans des entreprises.

- **Programme CONSOLIDER**, destiné à augmenter la masse critique et l'excellence en matière de recherche, comprend les projets et mesures suivantes :

-projets CONSOLIDER : projets de longue durée (5-6 ans) et de grande taille (1-2M€) pour des groupes et des réseaux de recherche ;

-projets CIBER : promotion de la recherche dans des domaines déterminés tels que la biomédecine et les sciences de la santé ;

-programme « 3i » (Incentivación, Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora), qui doit permettre de recruter des chercheurs de haut niveau pour les universités et les organismes publics de recherche (un consensus a déjà été trouvé avec les Communautés autonomes sur le programme « 3i »);

-Fonds stratégique d'infrastructures scientifiques et technologiques afin d'assurer la disponibilité et la rénovation des équipements et des installations scientifiques et technologiques pour la recherche dans le système science et technologie.

- **Programme Avanz@** afin d'assurer la convergence avec l'Europe dans le domaine des indicateurs de la Société de l'information.

Cette initiative se propose de développer le commerce électronique et de favoriser l'accès à Internet des entreprises, des administrations et des ménages, afin de combler le retard par rapport à la moyenne européenne. En effet, seulement 8% des entreprises espagnoles utilisent le commerce électronique, contre 55% au niveau européen, et seulement 30% des ménages ont accès à Internet, contre 60%.

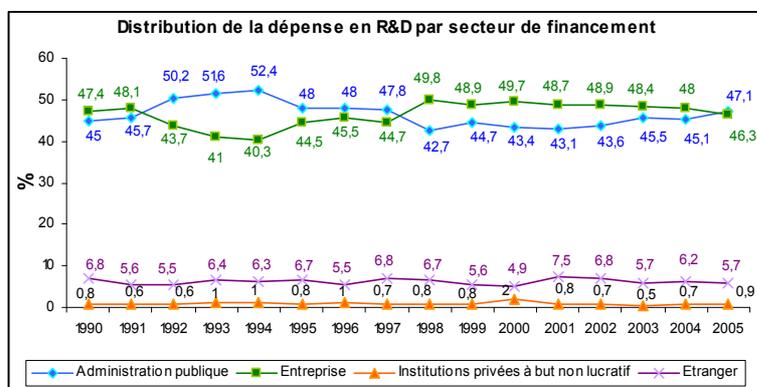
Ligne stratégique	Activité	Ressources (M €)
Programme CENIT	Projet CENIT Fonds de Fonds	1 000 (sur 4 ans) 200 (en 2006)
Programme CONSOLIDER	Projet CONSOLIDER CIBER Programme 13 Installations singulières	500 (sur 4 ans) 130 (sur 3 ans) 1 000 (sur 4 ans)
Plan AVANZ@	Lignes relatives à l'innovation Entreprises Administration électronique	2 200 environ (sur 5 ans)

c) réformes normatives pour favoriser les activités de R&D ;

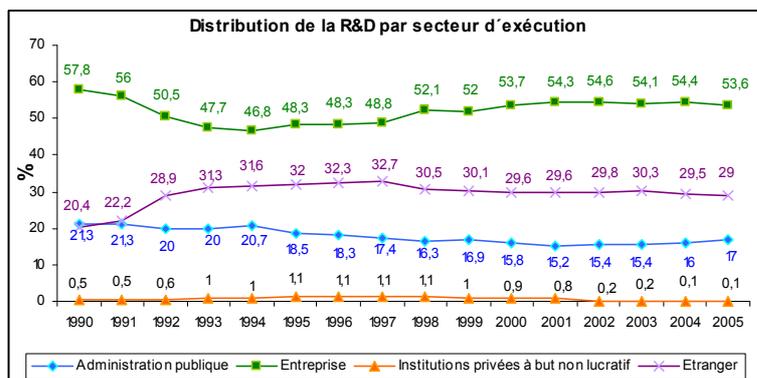
L'objectif est d'améliorer la gestion des politiques de R&D, de réduire les obstacles administratifs et de promouvoir les transferts de technologie et la coopération entre les centres publics de recherche et les entreprises.

d) nouveau système de suivi et d'évaluation des politiques de R&D.

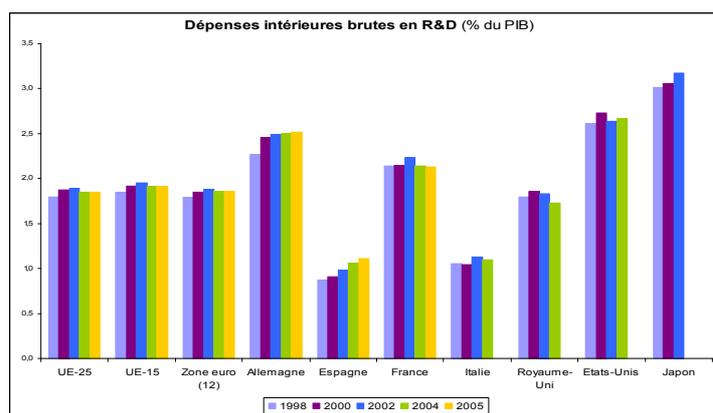
Le gouvernement a mis en place un nouveau mécanisme de suivi et d'évaluation des instruments et programmes du plan national de R&D : le **Système intégral de suivi et d'évaluation (SISE)**.



Source : INE



Source : INE



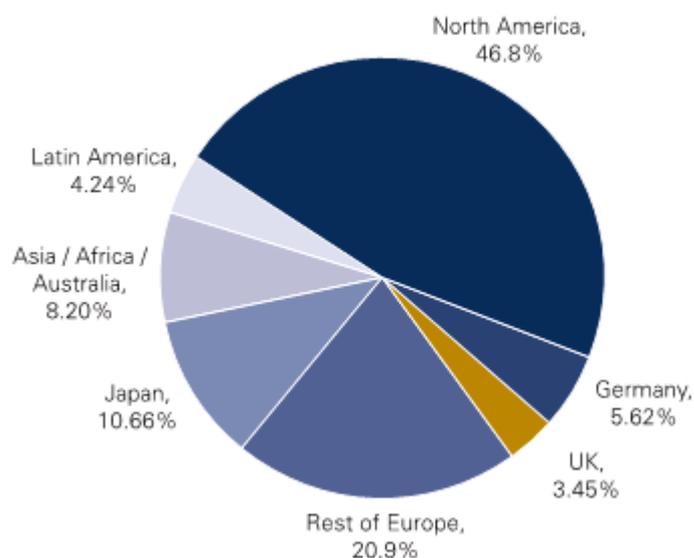
Source : Eurostat

ROYAUME UNI

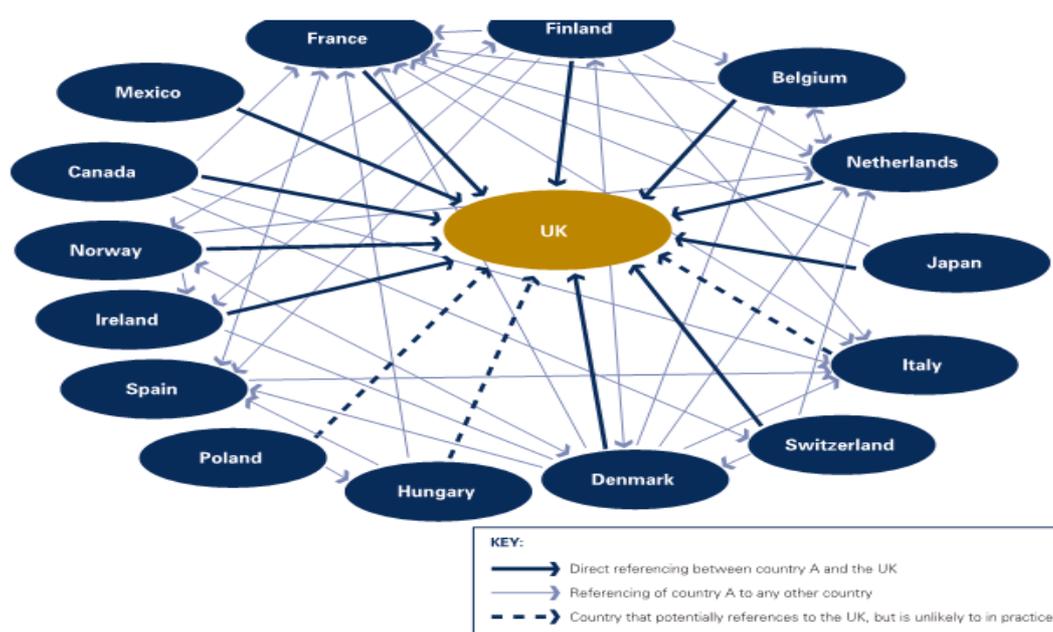
**Question 1 :
L'industrie pharmaceutique au Royaume Uni**

1. L'intérêt stratégique des compagnies pharmaceutiques pour le Royaume Uni

Le Royaume Uni représente moins de 4% des ventes mondiales de médicaments. Son importance dans la stratégie des multinationales pharmaceutiques devrait donc être relative :



Mais en réalité, du fait des procédures de détermination des tarifs dans les autres pays, le prix des médicaments britanniques a une influence sur le prix des médicaments dans des pays tiers qui représentent 25% du chiffre d'affaires mondial du secteur :



Cette influence s'explique par le fait que le système britannique de régulation des prix des médicaments de marque, le PPRS⁴⁰, laisse toute liberté aux compagnies de fixer le prix initial d'un nouveau médicament dès qu'il a obtenu son autorisation de mise sur le marché. La régulation tarifaire s'effectue seulement en aval du cycle de vie du produit. De surcroît, elle porte sur la totalité de la gamme, et non pas sur un produit en particulier.

Au contraire, dans la plupart des autres systèmes de santé - comme en France - l'AMM ne suffit pas. Il faut obtenir des autorités sanitaires la décision qu'elles acceptent de rembourser le médicament, ce qui implique qu'il faille préalablement en négocier le prix, ce qui génère des délais.

Dès lors, il existe un avantage direct à développer un nouveau médicament et à introduire une demande d'AMM au Royaume Uni parce que le prix de ce médicament pourra être fixé rapidement et librement par la compagnie, et servir ainsi de référence pour l'ensemble des marchés tiers, avec lesquels des négociations tarifaires doivent être menés.

2. L'intérêt stratégique du Royaume Uni pour l'industrie pharmaceutique

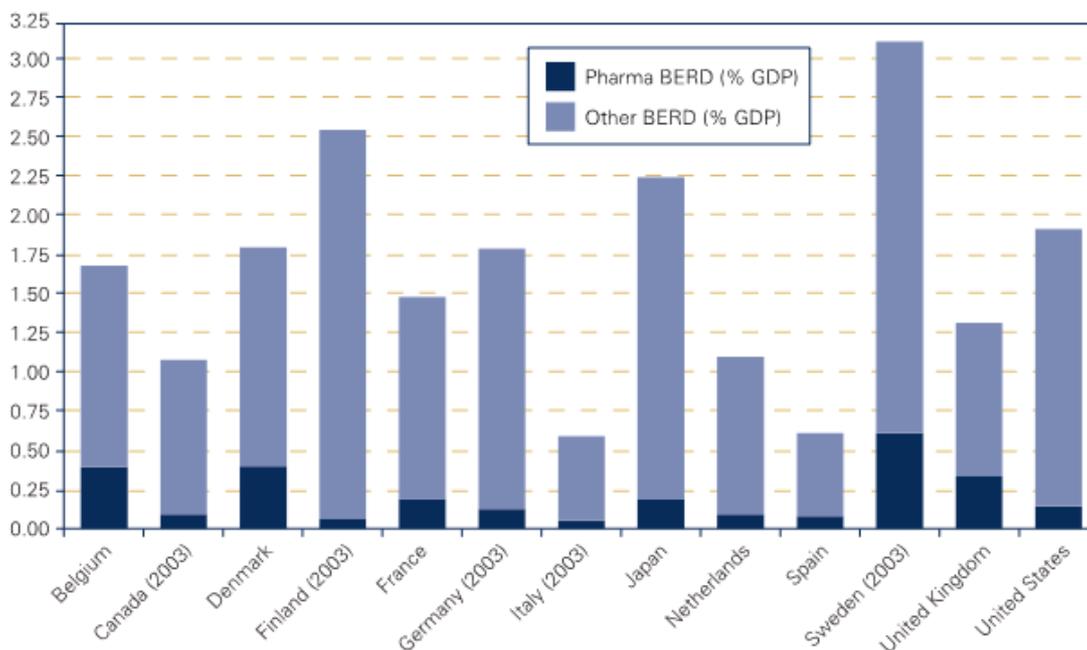
Le secteur pharmaceutique représente 0.6% du PIB britannique, et occupe 73 500 salariés sur le territoire national, soit un chiffre d'affaires brut annuel par salarié de 310 000€. Le secteur générerait 250 000 emplois induits supplémentaires.

11. Employment in the UK pharmaceutical industry					
	Employees (1,000s)	R&D employment (1,000s)	R&D as a % of total employment	Gross output per employee £	GDP per employee£
1975	67	10	15	12,077	
1980	73	12	17	33,315	
1985	67	15	22	60,239	
1990	71	18	26	90,549	
1995	62	17	27	160,242	70,872
2000	66	25	38	190,492	82,186
2001	71	27	38	198,862	90,077
2002	84	29	35	183,940	73,429
2003	73	27	37	215,233	78,233
2004	73	27	37	209,685	85,493

Le pourcentage de salariés occupés en recherche et développement n'a quasiment pas cessé d'augmenter depuis les années 1970, reflétant la progression de la valeur ajoutée du secteur et l'attractivité du territoire britannique en terme d'implantation de centres de recherche.

La R&D du secteur pharmaceutique représente aujourd'hui 25% de la R&D britannique totale (environ 15Md€ par an). Plus de 0.3% du PIB y est consacré :

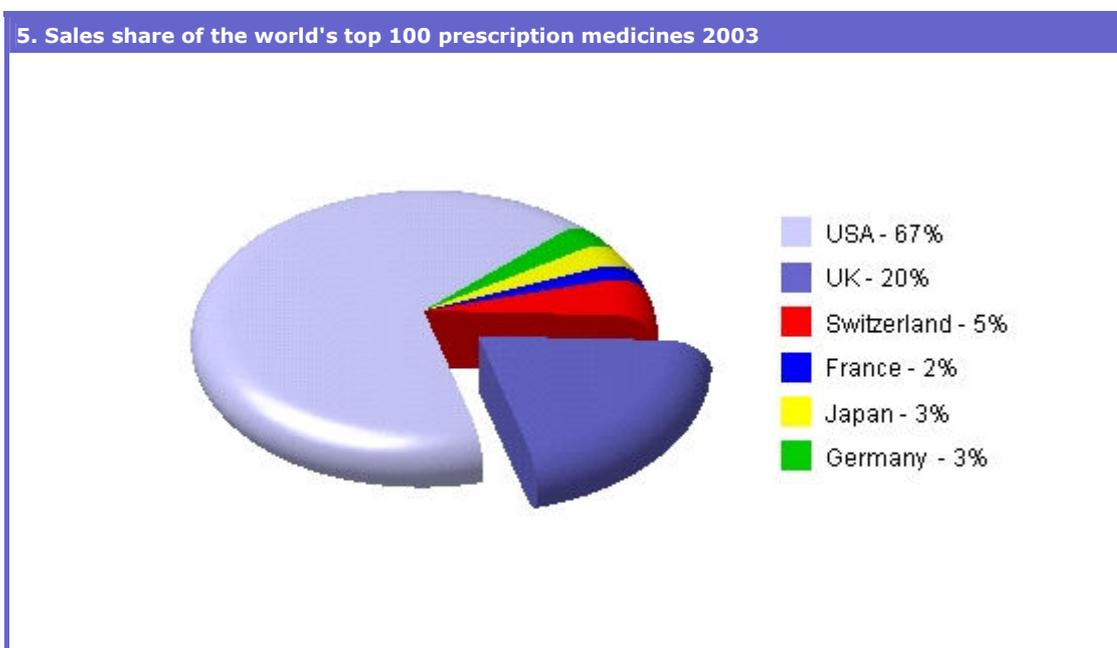
⁴⁰ Voir réponse à la question 2 b



Source : OCDE

Le Royaume Uni concentre 10% des dépenses de R&D mondiales du secteur pharmaceutique⁴¹. Par exemple, GSK dépense 40% de son budget de R&D sur le sol britannique, alors que le Royaume Uni ne représente que 4% de ses ventes.

Le pays compte deux entreprises (GSK et Astrazeneca) dans les 10 premiers laboratoires mondiaux. L'industrie nationale occupe 20% de parts de marché sur les 100 médicaments les plus vendus au niveau mondial.



La participation de l'industrie pharmaceutique britannique au résultat du commerce extérieur est fortement positive, d'un ordre de grandeur comparable à celui de la France :

⁴¹ Il se situe donc au troisième rang mondial, derrière les Etats-Unis (49%) et le Japon (15%)

World trade in pharmaceuticals, 2004			
	Exports £	Imports £	Balance £
Switzerland	12,052	6,491	5,561
France	12,302	8,012	4,290
Germany	19,616	15,349	4,267
UK	12,354	8,642	3,712
Sweden	4,082	1,503	2,579
Netherlands	6,533	6,094	439
Italy	6,074	6,690	-616
Australia	1,141	2,717	-1,576
Spain	2,716	4,831	-2,115
Japan	1,677	3,829	-2,152
Canada	1,815	4,034	-2,219
USA	11,989	19,099	-7,109

Source

Global Trade Information Services (DTI)
UK Customs and Excise

* * *

L'industrie pharmaceutique est donc un secteur industriel britannique important en termes d'emploi - et encore plus en termes de type d'emploi, puisqu'il s'agit de métiers à haute valeur ajoutée. Sa contribution à la santé globale de l'économie britannique est significative.

Cette situation permet aux compagnies pharmaceutiques de disposer d'un pouvoir d'influence important, et d'effectuer un lobbying efficace en vue de la défense de leurs intérêts.

Ceux-ci résident notamment dans le maintien du système de "régulation" des prix en place depuis 1957. Chaque tentative de révision de ce système déclenche immédiatement des menaces à peine voilées de délocalisation des centres de recherche et de décision dans d'autres pays, notamment à bas coût (Inde, Chine).

Question 2 :
a) Le système de distribution
et de formation des prix des médicaments en Angleterre

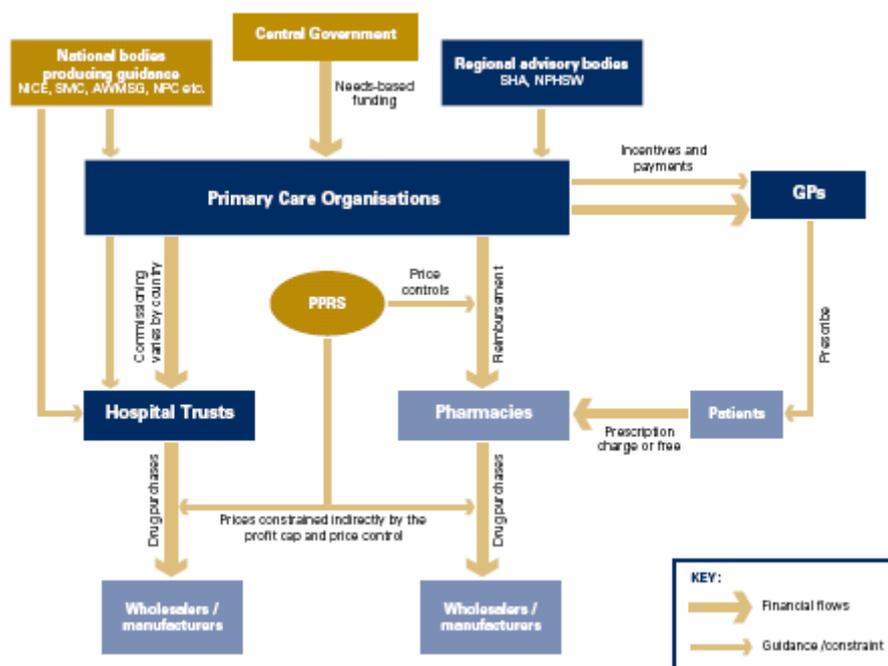
1. Description succincte du circuit de distribution des médicaments

En médecine de ville, les prescripteurs sont essentiellement les médecins généralistes (et, depuis 2006, les infirmières et les pharmaciens eux-mêmes). Le distributeur est soit une pharmacie⁴², dans la majorité des cas, soit le médecin lui-même si le cabinet comprend une pharmacie⁴³. Chaque cabinet de médecine générale se voit attribuer une enveloppe indicative annuelle de prescription par l'autorité locale de santé (le Primary Care Trust, PCT)⁴⁴.

La pharmacie délivre le médicament gratuitement (dans 80% des cas) ou en échange de l'acquittement d'une taxe forfaitaire, la *prescription charge*⁴⁵. Les pharmacies sont responsables de l'achat des médicaments directement auprès des laboratoires ou des grossistes. Elles sont remboursées mensuellement par le PCT.

A l'hôpital, c'est un praticien hospitalier qui prescrit le médicament, lequel est délivré par la pharmacie de l'hôpital. Chaque hôpital est responsable de l'achat des médicaments qu'il dispense. Au contraire des pharmacies de ville, ils ne sont pas remboursés de cette dépense, mais la financent sur leur budget – c'est-à-dire, aujourd'hui, le prix qu'ils reçoivent pour traiter un patient (tarification à l'activité). La délivrance de médicaments à l'hôpital est totalement gratuite pour le patient.

L'ensemble fonctionne selon le schéma exposé ci-dessous :



2. Les interactions entre acteurs en médecine de ville

2.1. Environnement pratique de la prescription en médecine de ville

⁴² 10 000 pharmacies en Angleterre

⁴³ il existe 4400 "dispensing general practioners" en Angleterre

⁴⁴ voir annexe 1

⁴⁵ voir réponse à la question 3

Dans les quatre pays composant le Royaume Uni, la délivrance des soins primaires repose essentiellement, en terme d'organisation et de financement, sur les Primary Care Trusts (PCT), qui se voient déléguer l'exécution d'environ 80% du budget national de santé.

Le budget national est réparti entre ces autorités locales de santé en fonction de clés comprenant des variables démographiques et de besoin relatif de la population qu'elles couvrent, en fonction de méthodologies variables entre les 4 pays⁴⁶.

Du fait de leur relation contractuelle exclusive avec les cabinets de médecine générale⁴⁷, les PCT déterminent les enveloppes indicatives annuelles de prescription pour chaque cabinet, et encouragent les médecins à mieux prescrire, grâce à des dispositifs incitatifs locaux assez variés.

Pour traiter une pathologie donnée, le généraliste choisit un médicament dans un groupe de médicaments thérapeutiquement substituables. La liste des produits utilisables figure dans le British National Formulary (BNF), instrument qui s'apparente à l'approche standard en la matière, la classification ATC (anatomical therapeutic chemical) établie par l'association européenne de recherche en marketing pharmaceutique, depuis reprise par l'Organisation mondiale de la santé.

Chaque pathologie recensée par le BNF se voit associer un choix de médicaments dont les principes chimiques, les interactions, les effets secondaires sont décrits, ainsi que leur protection par un brevet ou non.

Les médecins britanniques sont encouragés à établir leurs prescriptions en utilisant le nom de composé chimique du médicament ("prescription générique"), que le médicament soit ou non protégé par un brevet, sauf s'il existe des raisons médicales de procéder autrement.

2.2. Relations entre le NHS, les pharmacies et les fournisseurs de médicaments

Les pharmacies achètent les médicaments auprès des fabricants ou des grossistes, et les délivrent sur prescription d'un médecin. Cette délivrance est soit gratuite, soit (dans 20% des cas) subordonnée à la perception d'une taxe forfaitaire (la "*prescription charge*") qui est reversée au NHS⁴⁸.

Si le médecin a effectué une prescription générique, le pharmacien doit dispenser un générique - sauf s'il n'existe pas de générique parce que le composé chimique est encore sous brevet ou que le générique n'est pas disponible en stock, auquel cas il délivre un médicament de marque. Si le médecin a prescrit un médicament de marque, il est tenu de le délivrer dans tous les cas.

2.2.1. Remboursements des médicaments de marque

Les pharmacies achètent leurs produits soit directement auprès du laboratoire, soit par l'intermédiaire d'un grossiste. Le PPRS⁴⁹ détermine les prix publics ("officiels"). La formation des prix des médicaments suit donc le schéma suivant :

⁴⁶ Voir annexe 1 pour un exposé plus détaillé des mécanismes d'allocation budgétaire

⁴⁷ Voir traduction de la convention médicale de 2003, envoyée le 16/08/2006, et qui peut être obtenue en version électronique par simple demande à l'adresse électronique du poste : frenchembassy.social@gmail.com

⁴⁸ Voir réponse à la question 3 pour une description du mécanisme de la *Prescription Charge*.

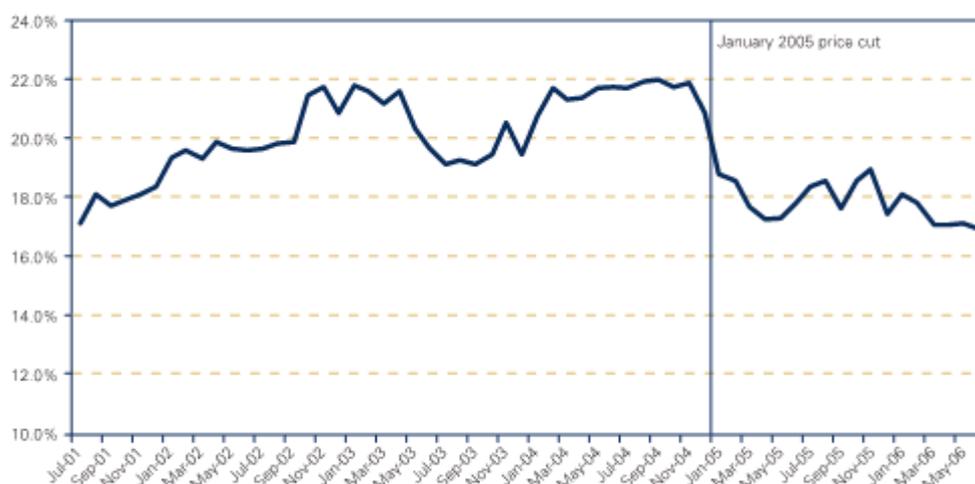
⁴⁹ Voir 2 b) pour une description du fonctionnement du PPRS

- en pratique, selon des usages coutumiers, les fabricants vendent leurs médicaments aux grossistes à un prix abattu de 12.5% par rapport au prix "officiel" déterminé en application du PPRS,
- lesdits grossistes revendent les médicaments aux pharmacies avec des ristournes sur le prix "officiel" dépendant du volume commandé, la ristourne moyenne étant évaluée à 10.5%,
- les pharmacies distribuent le médicament et sont remboursées par le NHS au prix officiel minoré d'une "retenue représentative des ristournes obtenues" ("clawback") qui varie selon le pays et le volume de ventes (et dont le taux moyen est de l'ordre de 9.4% en Angleterre, voir ci-dessous).

Les pharmacies étant remboursées au prix officiel minoré de la "retenue représentative", elles ont donc intérêt à acheter le moins cher possible pour accroître leur marge.

Elles peuvent ainsi recourir à des importations parallèles de médicaments de marque en provenances de pays tiers où les prix pratiqués sont moins élevés, dans la mesure où le prix des médicaments de marque est en moyenne plus élevé au Royaume Uni que dans les autres pays de l'Union européenne. En 2005, ces importations ont représenté 1.25Mdf, soit 18% de la valeur "officielle" des prescriptions de médicaments de marque en médecine de ville.

Taux de pénétration (en volume) des médicaments importés dans le total des prescriptions en médecine de ville



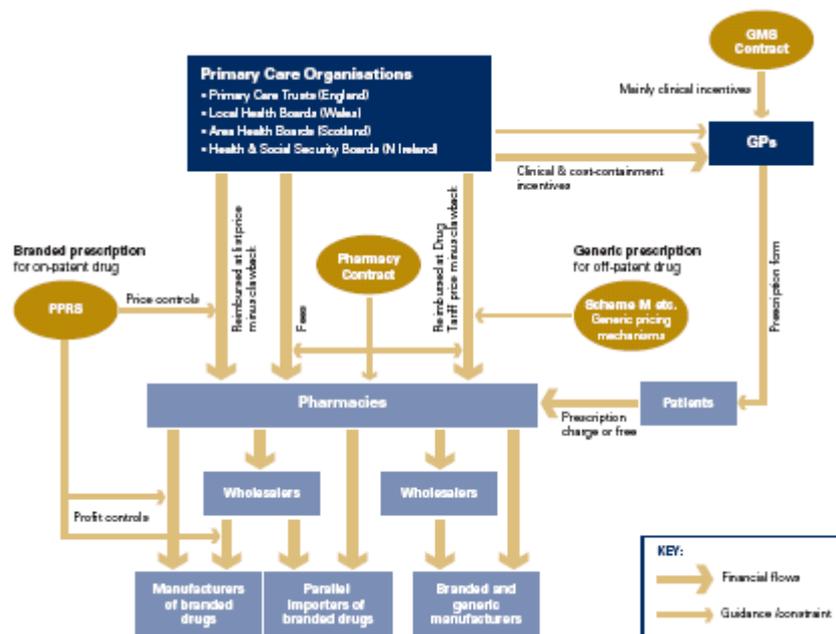
Source: IMS, supplied by ABPI

2.2.2. Remboursement des médicaments génériques

Lorsqu'une pharmacie dispense un générique, elle est remboursée par le NHS au prix déterminé en application du tableau du prix des médicaments (Drug Tariff price).

La plupart des médicaments génériques (90%, en valeur) sont listés dans l'annexe M du Drug Tariff, dont les prix sont déterminés par le ministère de la santé selon des calculs découlant des prix moyens pondérés pratiqués par les fabricants de génériques au Royaume Uni⁵⁰.

⁵⁰ Cette annexe M a remplacé le 1^{er} avril 2005 l'ancienne catégorie A mise en place en 2000, qui comprenait la plupart de ces médicaments génériques, mais dont les prix maximaux étaient déterminés à partir du prix d'un "panier" de médicaments moins l'évaluation de la ristourne consentie aux acheteurs par le fabricant. Entre 1999 et 2007, la part des prescriptions de génériques est passée de 40 à 80% en volume.



2.2.3. Les "restitutions de marge"

Les conditions de remboursement, rémunération et d'exercice sont déterminées par la convention nationale de la pharmacie (la dernière date de 2003). En application de cette convention, les pharmacies en Angleterre reçoivent un financement global de 1.8Md£ en 2005 (1.9Md£ en 2006), dont 1.3Md£ provient de paiements forfaitaires ou liés au niveau de service assuré et 500M£ de "restitutions de marge".

Comme mentionné plus haut, les remboursements mensuels aux pharmacies sont effectués après déduction d'une "retenue représentative des ristournes" ("clawback") consenties aux pharmaciens par les fabricants ou les grossistes.

Cette retenue a été mise en place dans le but de partager avec le NHS le profit que les pharmacies réalisent en achetant les médicaments au prix de gros, qui est inférieur à celui du prix "officiel" des médicaments, auquel elles sont remboursées.

Le ministère mesure à intervalles réguliers⁵¹ la marge réalisée par les pharmacies grâce à ces ristournes, sur la base d'un échantillon représentatif. Cette mesure couvre à la fois les médicaments de marque (y compris les importations parallèles) et les médicaments génériques. Les marges attestées sur l'échantillon représentatif de pharmacies sont ensuite agrégées pour reconstituer une marge globale théorique au niveau national.

Les modalités de calcul de cette retenue diffèrent sur le territoire du Royaume Uni. En Angleterre et au Pays de Galles, il s'agit d'une échelle mobile appliquée sur le total du remboursement (la retenue moyenne est de l'ordre de 9.2%). Dans les autres pays, un pourcentage fixe (différent selon qu'il s'agit d'un médicament de marque ou d'un générique) est déduit des remboursements unitaires de chaque produit :

⁵¹ par analyse trimestrielle des factures ; cette vérification aura lieu tous les mois à partir de 2008

Table 2.7: Clawback arrangements in the UK

Country	Clawback on branded drugs ¹	Clawback on generic drugs ²
England and Wales	Between 5.63% and 11.5% of a pharmacy's total monthly reimbursement depending on size of claim less exempt items. According to the PSNC, nationally the deduction is about ten per cent of value at list prices. Average clawback (including zero discount products) is 9.2 per cent.	
Scotland	9.97%	13.5%
Northern Ireland	c. 9%	c. 13%

¹ Dispensed to prescriptions for the brand or an on-patent chemical.

² Or branded drugs dispensed to prescriptions when generics are available.

Note: slightly different clawbacks apply to dispensing doctors.

L'échelle mobile existant en Angleterre trouve sa justification dans le fait que les plus grosses pharmacies (qui appartiennent à des chaînes comme "Boots") profitent plus de l'effet volume pour abaisser le coût de leurs achats que de petites pharmacies indépendantes.

Les systèmes en vigueur en Ecosse et en Irlande du Nord postulent quant à eux que les ristournes consenties sont plus importantes pour les génériques que pour les médicaments de marque.

En Angleterre, dans le cadre de la dernière convention "pharmacie" de 2003, il a été acté que les pharmacies conserveraient une marge bénéficiaire globale de 500M£.

Cet objectif de marge est atteint en ajustant le prix des médicaments génériques classés à l'annexe M du Drug Tariff, de manière à ce que les ventes permettent de dégager - au niveau national - le niveau de marge conventionnel⁵².

De fait, la marge bénéficiaire des pharmacies serait de l'ordre de 1.5% sur les médicaments de marque, alors qu'elle est beaucoup plus importante (elle peut atteindre 50%) sur les médicaments génériques de l'annexe M.

Dès lors, ce sont les ventes de médicaments génériques qui représentent l'essentiel de la marge des pharmacies, ce qui renforce l'incitation systémique à les prescrire et à les distribuer.

Ce système paraît simple et de bon sens. Toutefois, son efficacité ne peut pas encore être évaluée, dans la mesure où son entrée en vigueur est récente (avril 2005), l'essentiel de la progression de la part de marché des génériques s'étant par ailleurs effectuée entre 1999 et 2005.

3. Le système d'achat des médicaments par les hôpitaux du NHS.

Les hôpitaux du NHS achètent eux-mêmes les médicaments qu'ils sont amenés à utiliser ou à dispenser. Ils négocient librement les prix, et ceux-ci sont le plus souvent inférieurs à ceux du PPRS et du Drug Tariff.

Le contrôle de la prescription est nettement plus opérationnel qu'en médecine de ville, dans la mesure où les médecins prescripteurs sont des salariés, et sont donc à ce titre tenus d'adhérer à la politique thérapeutique de l'hôpital – laquelle peut d'ailleurs être juridiquement intégrée à leur contrat de travail.

⁵² et non pas, comme on aurait pu l'imaginer, en ajustant le montant de la retenue représentative pour garantir ce niveau de marge !

Les incitations à acheter les médicaments au plus bas coût sont renforcées par le fait que les hôpitaux ne sont pas remboursés de leur dépense en la matière.

En Angleterre, les hôpitaux sont désormais essentiellement rémunérés à l'activité, le tarif par pathologie étant fixé au niveau national et pondéré régionalement en fonction d'un indice de coût de la vie (foncier et salaires, notamment). Dès lors que les hôpitaux sont en concurrence (au sein du système public) pour réaliser des opérations en effectuant une marge bénéficiaire (ils peuvent désormais faire faillite), la pression à rechercher les économies, notamment en matière de médicaments, est importante. Pour profiter à plein de leur pouvoir de marché, ils s'associent fréquemment au niveau local, voire régional – par exemple sur Londres - voire même national pour certains médicaments.

La tarification à l'activité n'a pas été introduite dans les autres pays du Royaume Uni, et les systèmes de financement y sont donc divers⁵³, mais ont en commun de ne pas comporter un mécanisme de remboursement des médicaments. Dans certain cas (au Pays de Galles), une agence publique d'achat des médicaments (de marque et génériques) a été mise en place pour approvisionner la totalité des hôpitaux du territoire.

L'étude menée par l'OFT évalue à 12.3% l'économie réalisée par les hôpitaux par rapport aux prix "officiels" (PPRS) des médicaments de marque. On ne peut que constater que ce taux d'économie est proche de celui consenti par les fabricants aux grossistes (12.5%).

Naturellement ce taux d'économie augmente lorsque des équivalents thérapeutiques existent, qu'ils soient génériques ou non, dans la mesure où seule leur existence permet de facto une véritable mise en concurrence.

⁵³ dotation mixte PCO/ministère de la santé en Ecosse, commissioning par le PCT au Pays de Galles et en Irlande du Nord

Question 2 :**b) Le système de contrôle des prix des médicaments de marque au Royaume Uni**

Le système britannique de détermination du prix acquitté par le NHS pour les médicaments de marque⁵⁴ repose sur le Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS), un instrument qui existe dans ses grandes lignes depuis 1957. Ses objectifs formels sont au nombre de trois :

- assurer l'approvisionnement du National Health Service (NHS) en médicaments sûrs et efficaces à des prix raisonnables,
- promouvoir une industrie pharmaceutique forte et profitable capable d'assumer sur le long terme les dépenses de recherche et de développement nécessaires à la disponibilité future de médicaments nouveaux et plus performants,
- encourager une offre efficiente et concurrentielle de médicaments aux marchés pharmaceutiques national et étrangers.

Pour résumer, le PPRS vise donc essentiellement à assurer au National Health Service (NHS) l'accès à des médicaments performants au meilleur coût tout en garantissant aux compagnies un certain nombre d'incitations à investir dans le développement de nouveaux médicaments.

1. Les paramètres du PPRS

Malgré son nom, le PPRS ne constitue pas à proprement parler un instrument de régulation ; il constitue en réalité une formalisation du pouvoir de marché du NHS.

Juridiquement, il s'agit en effet d'un accord volontaire conclu pour une durée fixe (5ans) entre les ministères de la santé britanniques⁵⁵ et les représentants de l'industrie pharmaceutique. Il comporte deux leviers : le contrôle des profits et le contrôle des prix.

1.1. Le contrôle des profits

Le PPRS détermine un montant maximal de profit que les compagnies pharmaceutiques peuvent réaliser sur une année donnée. Il fixe également un plancher de profit, en deçà duquel les laboratoires peuvent être autorisés à augmenter leur prix⁵⁶.

Le dernier accord PPRS en date (entré en vigueur en 2005), définit un "niveau de référence" de profit pharmaceutique comme le chiffre le plus élevé entre 21% de retour sur capital (Return on Capital, ROC) et 6% de retour sur ventes au NHS (Return on Sales, ROS).

Le niveau maximal de profit autorisé pour une compagnie donnée est fixé à 140% de ce "niveau de référence", soit le chiffre le plus élevé entre 29.4% de ROC et 8.4% de ROS. Le niveau minimal est fixé à 40% du niveau de référence, soit le chiffre le plus élevé entre 8.4% du ROC et 2.4% du ROS⁵⁷.

⁵⁴ Le prix des médicaments génériques est fixé par un instrument séparé, l'annexe M du Drug Tariff, laquelle se borne à déterminer un prix correspondant au prix du marché, celui-ci étant totalement concurrentiel au Royaume Uni. On trouvera une rapide explication du dispositif en annexe 1

⁵⁵ La politique de santé est décentralisée aux quatre pays composant le Royaume Uni depuis 1999.

⁵⁶ Ce seuil inférieur n'est toutefois pas à proprement parler un niveau minimum de profit, dans la mesure où, naturellement, une telle notion ignorerait le paramètre central du volume des ventes.

⁵⁷ Ces seuils de tolérance ont été augmentés en 2000, puisqu'ils étaient respectivement de 125 et 75% dans l'accord PPRS arrivé à échéance en 1999

Seules les compagnies réalisant plus de 40M€ de ventes annuelles au NHS sont astreintes à présenter des documents financiers à échéance régulière en cours d'année. Les compagnies dont le chiffre d'affaires avec le NHS est inférieur à ce seuil ne sont tenues de fournir que leurs comptes annuels certifiés (sauf si elles demandent à bénéficier d'une augmentation de leurs prix).

Le contrôle des profits est réalisé par le bureau compétent du ministère de la santé une fois par an. Si les profits réalisés excèdent la limite supérieure, le ministère est fondé à négocier des baisses de prix. Si les profits tombent en dessous du seuil minimum, la compagnie peut demander à augmenter ses prix pour atteindre un niveau équivalant au maximum à 65% du "niveau de référence".

1.2. Le contrôle des prix

Les compagnies pharmaceutiques jouissent d'une totale liberté de fixation des prix pour les nouvelles substances actives (NAS) qu'elles mettent sur le marché. Aucune négociation tarifaire préalable ne retarde donc la commercialisation une fois obtenue l'autorisation de mise sur le marché.

Il existe en revanche un contrôle des prix des médicaments déjà mis sur le marché qui possède trois traits essentiels :

- chaque accord PPRS comporte une clause de réduction générale des prix : 2.5% en octobre 1993, 4.5% en octobre 1999, 7% en janvier 2005
- les baisses de prix sont contrôlées au niveau de chaque compagnie, celle-ci ayant toute liberté de choisir les médicaments dont elle baisse le prix (mécanisme appelé "*modulation*") afin de parvenir à l'objectif global de réduction fixé par l'accord.

2. Les critiques apportées à ce système

2.1. Un contrôle des profits largement illusoire

Du point de vue économique, le contrôle des profits n'est pas un instrument pertinent de contrôle des dépenses de médicaments, dans la mesure où la focalisation sur cet indicateur induit qu'il n'y a pas de focalisation sur le coût des médicaments produits, mais sur la marge réalisée par le fabricant. L'entreprise n'est donc pas incitée à réduire ses coûts de production, puisqu'un tel exercice se traduirait par une augmentation de ses profits.

Du point de vue de l'utilité thérapeutique des produits, un tel mécanisme n'est pas non plus idéal, puisqu'il encourage les compagnies à investir sur des médicaments qui assureront un rendement à peu près certain, et non sur des projets innovants et plus risqués, mais dont le rendement pourrait être beaucoup plus élevé. Un contrôle des profits revient, de surcroît, à contrôler les investissements, et non les résultats thérapeutiques (utilité des nouveaux médicaments), ce qui implique qu'il n'y a aucune prime à développer ces médicaments innovants.

Du point de vue comptable, le contrôle des profits n'est pas non plus une chose aisée, dans la mesure où il se heurte à des difficultés pratiques, notamment en mesure des investissements en R&D. Bien que la R&D soit un investissement, elle n'est en effet pas catégorisée en capital. Le PPRS tourne cette difficulté en déterminant un quantum maximal de dépenses de R&D pouvant être ajoutées au capital investi pour déterminer le "niveau de référence".

Mais cet artifice ne règle pas la question, dans la mesure où les dépenses de R&D consenties pour développer un nouveau médicament s'échelonnent sur plusieurs années, alors que l'appréciation du ROC est annuelle.

Au demeurant, il est à la fois comptablement délicat et illégal au regard du droit communautaire d'identifier les dépenses de R&D réalisées sur le sol du seul Royaume Uni, dès lors que les firmes pharmaceutiques sont mondiales, et que leurs capacités de recherche sont implantées dans un grand nombre de pays. En conséquence, ce sont les dépenses de R&D au niveau mondial qui sont prises en compte dans ces calculs, aux prix de transfert entre filiales (qui sont déterminées par les seules compagnies), et une clé de répartition ad hoc est arrêtée en fonction du chiffre d'affaires de la compagnie au Royaume Uni.

Enfin, en pratique, on peut penser que quelle que soit la compétence des 10 fonctionnaires du bureau du médicament du ministère de la santé anglais, ils n'ont en réalité aucun moyen d'analyser en détail les comptes peu transparents de ces multinationales extrêmement complexes que sont les firmes pharmaceutiques.

En résumé, le contrôle des profits n'a aucune justification économique, il est même néfaste du point de vue de l'intérêt thérapeutique, il se heurte à des obstacles comptables difficilement surmontables, et les agents en charge de sa mise en œuvre n'en ont pas les moyens pratiques.

Il s'agit donc, en réalité, d'un pur artifice qui sert de cadrage plus que de contrainte véritable. On en veut pour preuve le fait que moins d'une compagnie par an est estimée au-delà du seuil maximum de profit. Les récupérations pour profits excessifs ont représenté moins de 0.01% du chiffre d'affaires du secteur avec le NHS sur le PPRS 1999-2004.

Dès lors qu'il est très difficile de prouver en pratique qu'une compagnie réalise des profits excessifs (ce qu'elle contestera nécessairement, y compris au besoin par la voie judiciaire), les Britanniques ont préféré "casser le thermomètre" en élargissant les bandes de fluctuation (40%-140%) en 1999. Autant, donc, reconnaître que le contrôle des profits est en pratique quasiment abandonné.

2.2. Un contrôle des prix efficace, mais qui n'est pas sans poser problème

Historiquement, le prix des médicaments de marque a toujours été plus cher au Royaume Uni que dans d'autres pays de l'Union européenne – et notamment la France – alors que le prix des médicaments génériques y était nettement plus faible. Cette situation était attribuée au fait que les prix des nouveaux médicaments de marque sont libres, alors que le marché des génériques est très concurrentiel.

Cette situation a toutefois évolué au cours des dernières années. Le différentiel de prix sur les médicaments de marque par rapport à ceux pratiqués dans d'autres pays connaît une tendance marquée à l'infléchissement⁵⁸ :

⁵⁸ Ministère de la santé britannique. Le rapport OFT 2007 reconnaît que ces résultats sont largement dépendant de la méthode utilisée, mais valide globalement les choix comparatifs retenus par le ministère.

Table 3.3: Bilateral comparisons of ex-manufacturer prices

Country	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
France	84	80	81	81	91	84	96
Germany	97	91	94	95	102	106	108
Italy	83	79	82	86	90	78	84
Netherlands	n/a	81	84	88	93	92	95
Spain	67	64	67	75	81	80	84
USA	184	209	217	201	190	176	198
Austria	83	77	81	83	94	94	96
Belgium	84	78	81	86	91	90	95
Finland	85	83	84	88	98	96	101
Ireland	88	83	88	93	n/a	99	103
UK	100	100	100	100	100	100	100

Cette diminution du différentiel est essentiellement imputable aux réductions de prix consenties par les industriels dans le cadre des deux derniers PPRS. Les mesures réalisées sur l'année 2005 ont attesté que les compagnies avaient effectivement appliqué la baisse de prix de 7% actée par le PPRS de janvier 2005.

Cette baisse de prix s'est traduite par des économies annuelles (2005 et 2006) de l'ordre de 700M€ pour les dépenses de médicament en médecine de ville sur l'ensemble du Royaume Uni. Aucun effet n'a en revanche pu être discerné pour les dépenses de médicament hospitalières.

Cette approche de réduction globale des prix est donc efficace, mais pas idéale dans la mesure où elle est "aveugle" : elle ne tient pas compte de l'intérêt thérapeutique de chacun des médicaments, ni de la situation des compagnies dont l'intérêt thérapeutique des médicaments est le plus important (puisqu'elles sont soumises comme les autres à l'obligation de réduction uniforme).

Certes, indirectement, il existe une incitation à l'innovation par le fait que le prix des nouvelles molécules mises sur le marché est libre, et est donc en dehors du champ des réductions de prix. Mais une NAS n'est pas nécessairement plus efficace, du point de vue thérapeutique, qu'un médicament plus ancien.

D'autre part, au regard de la liberté de fixation des prix initiaux, on ne peut exclure que les compagnies les fixent en fonction des perspectives ultérieures de réduction tarifaires⁵⁹. Or, conformément à la théorie des jeux, cette augmentation initiale majorée appelle des réductions ultérieures plus importantes suivies d'augmentations additionnelles des prix initiaux, etc.

Enfin, la réduction est une moyenne qui porte sur la totalité de la gamme. Les compagnies ont donc le choix des produits (système de la "*modulation*") dont elles vont baisser le prix pour parvenir à cette réduction générale, puisque le ministère effectue un calcul des prix pondérés par les volumes.

Les compagnies ont donc intérêt à concentrer les prix des produits dont l'élasticité-prix est la plus forte, ce qui leur permettra de compenser l'effet prix par l'effet volume. Ceci génère plusieurs types d'effets pervers.

⁵⁹ Sous réserve, toutefois, qu'ils permettent de passer l'examen du NICE, voir 2 c) sur le rôle du NICE

- en premier lieu, les petites compagnies pharmaceutiques, qui peuvent être les plus innovantes, ne disposent pas de l'étendue de la gamme de produits des grandes, et ne peuvent donc pas amortir l'impact de la réduction uniforme de la même manière. Le système les désavantage donc par rapport aux grandes,
- deuxièmement, les grandes compagnies peuvent utiliser la modulation pour "tuer" ou faire sortir du marché certains de leurs concurrents, puisqu'elles peuvent concentrer les baisses de prix sur leurs produits les plus concurrentiels pour descendre en dessous du prix de revient en amortissant l'impact de cette perte par le maintien du prix des médicaments sur lesquels elles sont sans concurrent,
- troisièmement, étant donné que le système de rémunération des pharmacies⁶⁰ n'est pas le même selon qu'il s'agit d'un médicament de marque ou d'un générique (la marge du pharmacien étant plus importante pour les génériques), les compagnies pourront baisser le prix du médicament de marque dont le brevet a expiré en dessous du prix des génériques fixé par le Drug Tariff tout en le vendant en réalité au pharmacien plus cher que le générique. En convainquant les PCT et les médecins de prescrire ce médicament – puisqu'il est moins cher que le prix officiel, il génère des économies sur leur budget – il réussira à la fois à accroître ses marges et à évincer ses concurrents génériqueurs au détriment des pharmaciens – et donc finalement du NHS, puisque celui-ci récupère une partie de la marge des pharmacies, qui est de ce fait réduite⁶¹.

En résumé, le système de réduction uniforme de prix a réussi à faire réaliser des économies substantielles au NHS depuis 2000, mais n'est pas exempt d'imperfections, qui proviennent essentiellement, selon l'OFT, du fait qu'il n'appréhende pas l'utilité thérapeutique des médicaments qui entrent dans son champ.

3. Quelles pistes pour l'avenir ?

Les grandes compagnies pharmaceutiques sont très attachées au système du PPRS. Elles mettent en avant deux de ses éléments pour justifier la pertinence du système actuel :

- en premier lieu, la prévisibilité. Dans la mesure où un accord PPRS s'étale sur 5 ans, il procure la durée nécessaire à la réalisation des choix d'investissement – notamment en R&D - des compagnies, en leur garantissant une visibilité sur les prix de leurs produits, donc sur leurs profits
- en second lieu, la liberté de fixation des prix pour les NAS dès l'obtention de l'AMM, qui leur permet de facto de préempter la fixation du prix d'un médicament pour l'Europe, voire pour une large partie du monde, alors que les compagnies qui introduisent un médicament dans un autre pays doivent d'abord mener de longues discussions avec les autorités sanitaires nationales pour trouver un accord sur le prix auquel le médicament sera remboursé⁶².

Ces compagnies n'hésitent pas à recourir au chantage à l'emploi et à la localisation des centres de recherche que leur puissance économique leur permet d'exercer. Aucune tentative de réforme du PPRS n'y a fait jusqu'ici exception, ce qui explique que le dispositif soit, dans ses grandes lignes, inchangé depuis 1957.

⁶⁰ Voir 2 a)

⁶¹ Idem

⁶² En effet, introduire un médicament au Royaume Uni ne signifie pas que ce médicament sera pris en charge par le NHS. Cette prise en charge n'est décidée que plusieurs mois, voire plusieurs années plus tard, lorsque le NICE a rendu sa décision sur le rapport coût/utilité thérapeutique de ce produit.

Dans ce contexte, la postérité des recommandations du rapport de l'OFT sur le PPRS publié en février 2007 est largement sujette à caution. Ceci n'en diminue pas l'intérêt des propositions de ce rapport, dont les principales sont les suivantes :

3.1. Pour les médicaments de marque protégés par un brevet

L'OFT passe en revue plusieurs options, mais celle qui a sa préférence consisterait à remplacer le contrôle des profits et des prix de l'actuel PPRS par un dispositif ajustable dans le temps, qui viserait à rémunérer l'efficacité thérapeutique d'un médicament donné.

En résumé, il s'agit de fixer des limites de prix maximales pour un nouveau produit en fonction de son efficacité thérapeutique additionnelle aux médicaments déjà sur le marché. Deux options sont possibles en ce sens :

- soit retenir une approche ex-post, avec un maintien de la liberté initiale de fixation des prix assortie d'une clause de révision ultérieure de ce prix en fonction des données rendues disponibles par l'observation clinique découlant de l'utilisation de ce médicament;
- soit impulser une approche ex-ante qui consisterait à déterminer un prix maximum initial lors du lancement de la NAS avec le concours des organismes chargés de l'évaluation du couple coût / intérêt thérapeutique⁶³, à laquelle se surimposerait l'approche ex-post de révision des prix une fois les données cliniques disponibles, notamment en considération des échéances de brevets de molécules globalement équivalentes.

On conçoit tout le caractère révolutionnaire de cette dernière proposition –laquelle n'est évidemment pas susceptible de recueillir l'accord des compagnies pharmaceutiques.

En effet, tout l'enjeu est bien de définir le prix maximum d'une NAS, et donc de systématiser la méthode arrêtée par le NICE et qui consiste à évaluer l'efficacité additionnelle d'un médicament évaluée en unité monétaire et en année de vie supplémentaire d'une qualité acceptable (Quality Adjusted Life Year, QALY).

Pour faire simple, l'approche QALY est une déclinaison de la méthode consistant à déterminer un ratio monétaire de valeur ajoutée thérapeutique (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) d'un nouveau traitement par rapport à un produit comparable. Ce ratio se calcule selon la formule simplifiée suivante :

$$\text{ICER} = \frac{\text{Coût du nouveau médicament} - \text{Coût du médicament comparable}}{\text{Efficacité thérapeutique du nouveau médicament (en QALY)} - \text{Efficacité thérapeutique du médicament comparable (en QALY)}}$$

Une valeur maximale de ce ratio, valable pour l'ensemble des médicaments, serait déterminée. Si le prix proposé par la compagnie dépasse le prix maximal, la prise en charge de ce médicament par le NHS serait rejetée. Si le prix proposé par la compagnie est inférieur à ce ratio, il serait accepté.

Ce prix initial ne pourrait pas être revu à la hausse, mais pourrait au contraire être révisé à la baisse en fonction des données empiriques obtenues au fur et à mesure de son utilisation.

⁶³ C'est-à-dire le NICE, voir 2 c)

3.2. Pour les médicaments dont le brevet a expiré

Le prix des médicaments génériques est déterminé par un autre dispositif tarifaire, l'annexe M du Drug Tariff⁶⁴.

Constatant le caractère vicié de l'utilisation de la "*modulation*" par les compagnies, l'OFT propose de sortir purement et simplement du champ du PPRS les médicaments de marque dont le brevet a expiré (sous réserve qu'il en existe une version générique), et de les rembourser au même prix que le générique (lequel est déterminé par l'annexe M du Drug Tariff).

Pour favoriser la mise sur le marché de versions génériques (et donc accroître la contestabilité du marché, qui était jusqu'alors un monopole du fait de la protection accordée par le brevet), le médicament de marque dont le brevet a expiré serait remboursé aux pharmacies au prix du générique majoré de 25%.

Ceci signifie en pratique que les médecins et les PCT auraient intérêt, du point de vue du coût, à prescrire le générique plutôt que le médicament de marque auquel les patients sont habitués.

En considération du fait que les brevets n'arrivent pas à échéance en même temps sur tous les marchés nationaux, et pour éviter le développement d'exportations parallèles vers les pays où le médicament est encore sous brevet, les compagnies pharmaceutiques conserveraient toutefois la possibilité de vendre le médicament de marque au prix "officiel" antérieur en remboursant directement au NHS la différence avec le prix de l'annexe M.

* * *

Conclusion

L'OFT propose de supprimer le PPRS à l'échéance du dernier accord (donc, en 2010), et de lui substituer un nouveau système fondé sur l'évaluation permanente des prix au regard de l'efficacité thérapeutique des médicaments de marque, conjugué avec un accroissement de la concurrence à l'encontre des médicaments dont le brevet parvient à expiration.

Ce système est parfaitement contraire aux intérêts des compagnies pharmaceutiques - lesquelles se sont violemment élevées contre les conclusions de ce rapport, qui démontre par ailleurs que le système actuel ne constitue nullement une incitation à réaliser des dépenses de R&D au Royaume Uni ou à y localiser des centres de recherche.

Le Gouvernement a quelques mois pour faire connaître ses intentions en réponse aux propositions de l'OFT. Cette réponse devrait en principe être publiée vers l'automne 2007. Une actualisation de la présente note sera réalisée à cet horizon.

⁶⁴ Les paramètres de détermination des prix du générique, qui sont en fait formés par le jeu de la concurrence, sont exposés en 2 a)

Question 2 c) Le rôle du NICE
--

Le National Institute for Clinical Excellence (NICE) anglais⁶⁵ a été institué en 1999. Ses missions ont été étendues à la santé publique en 2005 par fusion avec la Health Development Agency (HDA), en vertu de quoi il est devenu le National Institute for Health and Clinical Excellence.

1. Les missions du NICE

Le rôle du NICE consiste à évaluer l'intérêt thérapeutique des médicaments et à définir des protocoles de soins. Ses missions finales sont triples :

- concourir à l'amélioration de la qualité des soins dispensés par le NHS
- s'assurer de l'utilisation optimale des ressources limitées (concept de "*value for money*") mises à la disposition du NHS
- faire en sorte que, grâce à la mise en œuvre de ses recommandations, les médicaments soient disponibles de manière homogène sur le territoire anglais.

Au Royaume Uni, il n'existe pas de lien entre autorisation de mise sur le marché et utilisation du médicament au sein du NHS. Pour mémoire, la distribution de médicaments par le NHS est gratuite, mais les particuliers qui souhaitent bénéficier d'un médicament qui n'est pas encore disponible en son sein peuvent l'acheter à titre privé dès lors qu'il a reçu son AMM.

Ce n'est en effet, en vertu de la loi, qu'une fois que le NICE s'est prononcé favorablement sur son efficacité thérapeutique que le médicament est rendu disponible – gratuitement, donc - au sein du NHS. Ceci signifie en pratique que l'obtention de l'agrément du NICE est indispensable pour espérer une diffusion grand public d'un nouveau médicament.

Le NICE établit ses recommandations ("guidances") sur la base des groupes d'experts et de cliniciens qu'il fait travailler, lesquels sont principalement des personnels employés au sein du NHS.

Ces procédures d'évaluation sont souvent longues, et peuvent conduire à reporter de manière significative l'introduction de nouveaux médicaments au sein du NHS, dans l'attente qu'ils aient fait la preuve de leur plus-value thérapeutique au regard de leur prix.

Suite à la crise de l'Herceptine en 2006 (voir script des télégrammes diplomatiques sur cette question reproduits en annexe 2), une procédure allégée a toutefois été mise en place pour accélérer l'examen des médicaments innovants.

2. Le développement de l'évaluation du rapport coût / efficacité thérapeutique additionnelle

L'une des dimensions en développement rapide des missions du NICE est l'évaluation du rapport coût / efficacité thérapeutique additionnelle.

Cette évaluation, pour nécessaire qu'elle soit dans les systèmes de santé modernes, n'est pas toujours perçue comme légitime, car elle revient à juger sur des critères

⁶⁵ Ainsi que ses homologues écossais et gallois, SMC et AWMSG, qui travaillent en étroite coopération avec lui

nécessairement contestables que certains nouveaux médicaments sont trop chers au regard de leur utilité thérapeutique additionnelle.

Conséquence directe de cette décision, le NICE recommande donc au NHS de ne pas prendre en charge certains médicaments sur des critères de coût. Donc, il refuse aux malades qui en auraient autrement bénéficié l'accès à des médicaments qui auraient prolongé leur vie, voire qui auraient pu les sauver, ou au minimum, auraient pu améliorer leur vie quotidienne.

C'est une mission difficile qui expose cet organisme à la critique des compagnies pharmaceutiques, des associations de malades, de la presse et parfois même du ministère de la santé.

Pour apprécier ce rapport coût / efficacité (qui s'exprime plus simplement en anglais par les notions de "*cost-effectiveness*" ou de "*value for money*"), le NICE évalue l'efficacité additionnelle d'un médicament par un ratio rapportant son prix (exprimé en unité monétaire) aux années de vie supplémentaire d'une qualité acceptable (Quality Adjusted Life Year, QALY) qu'il procure.

L'approche QALY est donc une déclinaison de la méthode consistant à déterminer un ratio monétaire de valeur ajoutée thérapeutique (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) d'un nouveau traitement par rapport à un produit comparable. Ce ratio se calcule selon la formule simplifiée suivante :

$$\text{ICER} = \frac{\text{Coût du nouveau médicament} - \text{Coût du médicament comparable}}{\text{Efficacité thérapeutique du nouveau médicament (en QALY)} - \text{Efficacité thérapeutique du médicament comparable (en QALY)}}$$

Informellement, le NICE a arrêté une valeur maximale de ce ratio, valable pour l'ensemble des médicaments. Cette limite est actuellement fixée à plus ou moins 20 000£, soit environ 30 000€, et représente donc *de facto* le coût maximal d'une année de vie humaine de qualité acceptable.

Si le prix librement déterminé par la compagnie dépasse le prix maximal déterminé en application du calcul de *cost-effectiveness*, le NICE recommandera que le NHS ne prenne pas en charge ce médicament.

Toute décision négative fait donc l'objet d'une contestation virulente, et suscite des accusations d'arbitraire à l'encontre du NICE.

3. Une mission difficile, dont la mise en œuvre est soumise à de virulentes critiques

Trois exemples récents peuvent permettre d'illustrer la méthode dont le NICE fonctionne, et la manière dont il assume les conséquences de ses décisions :

3.1. Pfizer a soumis à l'appréciation du NICE son nouveau médicament Exubera, qui est la première forme d'insuline inhalable par le patient, et dispense donc de procéder à des injections quotidiennes. Ce médicament faciliterait considérablement la vie des 800 000 Britanniques affectés par un diabète de type 2. Mais le NICE, dans son projet de recommandation (avril 2006) soumis à la concertation, a estimé que ce médicament n'était pas "cost-effective".

Le prix proposé par Pfizer pour ce nouveau médicament est plus du triple de celui de l'insuline injectable. Or, le médicament ne supprimerait pas entièrement la nécessité de recourir à la forme injectable de l'insuline, et les patients devraient toujours effectuer des prélèvements sanguins pour mesurer leur taux de glucose. Enfin, même si les patients préféreraient en général l'inhalation à l'injection, cette préférence ne serait légitime que si elle avait un impact en terme d'amélioration de leur santé – ce qui n'est pas le cas en l'espèce. Enfin, le NICE a fortement mis en cause la pertinence des données fournies par Pfizer.

Le projet de décision a immédiatement déclenché une vive réaction de la part de la compagnie pharmaceutique et des associations de malades, qui ont dénoncé un pur exercice de rationnement budgétaire. La décision définitive doit être prise en octobre 2007, à l'issue de la période de consultation.

3.2. Le NICE avait validé en 2001 l'utilisation au sein du NHS de médicaments (Aricept, Reminyl, Exelon et Ebixa) visant à freiner la progression de la maladie d'Alzheimer.

Au vu des données médicales disponibles après 4 ans d'utilisation, il a décidé en 2005 de limiter ses recommandations d'usage aux seuls patients atteints d'une forme modérée de la maladie, et donc – par conséquence – de ne pas en recommander l'usage pour traiter les patients aux premiers stades de l'évolution de la maladie, ni les patients en état de démence. Les motifs avancés sont que ces médicaments n'ont pas d'effet tangible au stade précoce et sont inefficaces au stade démentiel.

Dès lors, l'argent économisé en renonçant à utiliser ces médicaments dans les cas de figure où ils n'ont pas d'utilité prouvée pourrait être mieux utilisé à la création de nouvelles capacités de prise en charge des malades.

Les associations de patients et les compagnies pharmaceutiques ont fait appel de cette décision, mais le NICE a confirmé sa décision en octobre 2006, suscitant l'indignation générale.

Le traitement ne coûterait en effet que 4€ par patient et par jour. Il est par ailleurs disponible dans l'ensemble des autres systèmes de santé européens, notamment en Allemagne, où l'homologue du NICE a autorisé son usage sans restriction.

Fait nouveau, les fabricants de l'Ericept (Essai et Pfizer), rejoints par une association de malades (Alzheimer Society), ont décidé de contester la décision définitive du NICE en justice. L'affaire est pendante.

3.3. Dans la même veine, le NICE avait décidé en août 2006⁶⁶ que l'Erbitux, un médicament du laboratoire Merck contre le cancer de l'intestin qui avait reçu son AMM en 2004, n'était pas "cost-effective". D'un coût hebdomadaire de plus de 1000€, l'action de l'Erbitux se limite à prolonger la vie d'un malade de plus de 4 mois dans la moitié des cas. Le NICE a estimé que le ratio QALY de ce médicament n'était pas suffisamment probant pour en recommander l'usage.

A l'issue de l'appel interjeté par les associations de malades, qui estimaient que ce médicament permettrait de prolonger la vie de près de 16 000 malades par an, le NICE a confirmé sa décision en janvier 2007.

⁶⁶ Le NICE a également rejeté l'emploi de l'Avastine par la même décision.

Merck a annoncé qu'il étudiait toutes les options, y compris judiciaires. Ceci sous-entend que le résultat de la procédure engagée par Pfizer sur le dossier de l'Aricept focalise l'attention de l'ensemble du monde du médicament, et influencera significativement l'avenir de la régulation scientifique du médicament en Angleterre.

* * *

Face aux pressions des associations de malades souvent manipulées par les compagnies pharmaceutiques, et la profonde obscurité qui entoure l'utilité thérapeutique additionnelle de nombreux nouveaux médicaments mis sur le marché, l'indépendance assumée du NICE est devenue absolument indispensable.

L'objectivation des décisions et leur sortie de la sphère d'influence directe du ministère de la santé permettent en réalité au Gouvernement de se protéger des conséquences politiques découlant de ces choix difficiles.

Au-delà, ce qui est en gestation dans l'approche développée par le NICE n'est autre que la mesure du prix de la vie humaine en terme de qualité.

Face aux dépenses toujours croissantes et aux demandes toujours plus nombreuses adressées aux systèmes de santé, il ne semble pas qu'il y ait d'autre choix que de progresser dans cette voie d'objectivisation scientifique du prix de la vie et de la mort.

Question 3 :
Montant et évolution récente
des dépenses de médicaments au Royaume Uni

Il n'est pas aisé de déterminer avec précision les dépenses de médicaments au Royaume Uni, dans la mesure où :

- les chiffres sont évalués à partir des données du système national de santé (NHS) anglais et de ses homologues régionaux, la politique de santé étant décentralisée depuis 1999.
- la distribution de médicaments est gratuite au sein du système national de santé (NHS), sous réserve de l'acquiescement d'une quasi-taxe, la *prescription charge*. Le médicament n'a donc pas un prix déterminé acquitté par le consommateur final. Par ailleurs, le NHS récupère une partie de la marge réalisée par les pharmacies, ce qui réduit d'autant la facture.
- on distingue généralement les dépenses de médicaments entre soins primaires (médecine de ville) et soins secondaires (hôpital), les prix des médicaments n'y répondant pas aux mêmes fondamentaux économiques.
- les données ne distinguent pas toujours clairement médicaments de marque et médicaments génériques. Elles ne prennent pas en compte les médicaments en vente libre (non prescrits), lesquels sont payants au premier euro. Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible pour le secteur privé.

1. Quel est le montant des dépenses de médicament au Royaume Uni ?

Les évaluations croisées du ministère de la santé, du NHS et de l'Office for Fair Trading (OFT) évaluent la dépense annuelle de médicaments prescrits acquittée par le NHS à environ 11Md£ (soit environ 16Md€) en 2005. Les dépenses de médicaments représentent entre 12% et 16% des dépenses de chacun des quatre NHS du Royaume Uni.

En moyenne, 75% des coûts sont générés en médecine de ville (12 Md€), et 25% à l'hôpital (4 Md€). L'OFT estime que les médicaments de marque représentent 75% de la dépense en valeur, contre 25% pour les médicaments génériques⁶⁷.

Il faut rappeler que chaque médicament prescrit en médecine de ville⁶⁸ en Angleterre⁶⁹, quel que soit son coût, est frappé d'une quasi-taxe (la "*prescription charge*") d'un montant de 6.65£ (9.85€). Celle-ci n'est toutefois pas opposable :

- aux enfants de moins de 16 ans,
- aux étudiants de moins de 19 ans,
- aux plus de 60 ans,
- aux bénéficiaires de minima sociaux,
- aux personnes souffrant de certaines maladies chroniques (diabète, épilepsie, fistules permanentes, insuffisance thyroïdienne, myxoedème)⁷⁰.
- de plus, le montant de la *prescription charge* est réduit pour les patients souffrant de certaines affections de longue durée, par le biais d'un système d'abonnement prépayé.

⁶⁷ Bien que ceux-ci représentent 80% des prescriptions. Voir le tableau en annexe, qui récapitule les estimations de dépenses de prescription en médecine de ville et à l'hôpital par système de santé national.

⁶⁸ La *prescription charge* n'est pas opposable aux patients hospitalisés

⁶⁹ Le Pays de Galles a aboli la *prescription charge* en 2005, et l'Ecosse envisage de faire de même

⁷⁰ Cette liste n'ayant pas été actualisée depuis 1968, un nombre considérable d'affections n'entrent pas dans son champ. Par exemple, le cancer, le VIH/SIDA, l'arthrite, la sclérose en plaque ne figurent pas au nombre des exemptions. Mais, naturellement, la question ne se pose pas si le patient obtient ses médicaments par le biais du système hospitalier, où la *prescription charge* n'existe pas.

Avec un rendement de 500M£ (750M€) par an, cette taxe constitue une recette du NHS, et doit donc être déduite de la facture estimée ci-dessus. Elle ne représente toutefois que 5% du total des dépenses de médicaments en médecine de ville sur le Royaume Uni, et son existence n'infléchit pas significativement le constat global que l'on peut porter sur la dépense.

Entre 80 et 85% des prescriptions seraient en effet délivrées sans application de la "*prescription charge*", ce qui en souligne la portée somme toute limitée en terme d'instrument de régulation de la demande.

Lorsque le médicament prescrit n'est pas en vente libre, le client est tenu d'acquitter la *prescription charge* même si le prix du médicament est inférieur à son montant⁷¹. L'existence de la *prescription charge* n'a donc pas d'influence sur les statistiques exposées ci-dessus, qui sont dérivées des médicaments délivrés sur prescription par les pharmaciens.

En revanche, lorsque le médicament prescrit par un médecin est en vente libre (c'est-à-dire qu'il peut aussi être acheté "*over-the-counter*" sans prescription), le client peut payer le prix directement au pharmacien au lieu d'acquitter la *prescription charge*.

Il existe donc une certaine économie à la clé pour le NHS, puisque le client supporte dans ce cas la dépense à titre purement privé, ce qui dispense le NHS de rembourser le pharmacien du prix du médicament qu'il a vendu (alors que si le client avait choisi d'acquitter la *prescription charge*, le NHS aurait été obligé de rembourser le prix du produit au pharmacien⁷²).

Aucune étude n'est malheureusement disponible sur l'ampleur de cette économie, qui représente donc une part indéterminée du chiffre d'affaires des médicaments en vente libre.

Pour avoir une vue globale des dépenses de médicaments, il faudrait donc ajouter à ces 11Md£ de dépenses publiques le chiffre d'affaires des produits pharmaceutiques en vente libre, lequel représente environ 2M£ sur le Royaume Uni⁷³, et correspond à des dépenses assumées par les seuls ménages.

Il faudrait enfin ajouter les dépenses de médicaments au sein du secteur privé de la santé, sur lequel très peu de données existent. Celui-ci est essentiellement concentré sur les soins secondaires (cliniques), pour une part que l'on évalue par convention à moins de 10% des dépenses. Dès lors, les médicaments consommés au sein du secteur privé britannique représenteraient une somme comprise entre 250M£ et 500M£ (370M€ à 750M€), ce qui ne change donc pas fondamentalement le constat sur la globalité de la dépense.

Estimation des dépenses totales de médicament au Royaume Uni en 2005		
	En Md£	En Md€
NHS	11	16
(dont <i>Prescription charge</i>)	0.5	0.75
Over-the-counter	2	3
Secteur privé	Entre 0.25 et 0.5	Entre 0.4 et 0.8
Total estimé	13.5	19.5

⁷¹ Ce qui est le cas de 60% des médicaments présents sur le marché, selon l'*Association of British Pharmaceutical Industry*

⁷² Voir 2 a) sur le système de distribution des médicaments

⁷³ Médicaments en vente libre "*over-the-counter*", c'est-à-dire les analgésiques, les produits dermatologiques, médicaments contre le rhume, laxatifs, etc., qui sont également vendus en grande surface. Ce chiffre est issu des statistiques de la Proprietary Association of Great Britain, qui est l'association professionnelle regroupant le secteur.

Les chiffrages de dépenses de médicaments au Royaume Uni – même celles acquittées par le NHS - ont donc une fiabilité relative, mais les ordres de grandeurs paraissent robustes.

2. L'évolution des dépenses de médicament au sein du NHS

Même au regard des incertitudes statistiques mentionnées ci-dessus, la dépense de médicament par habitant au Royaume Uni demeure faible, rapportée aux pays comparables et notamment à la France⁷⁴.

Le coût annuel par habitant de la consommation de médicaments pris en charge par le NHS anglais se situe à environ 180£. Les autres systèmes nationaux ayant des dépenses de médicaments plus élevées, la moyenne nationale s'établirait à environ 200£ (300€)

Toutefois, dans le contexte de l'augmentation sans précédent du budget du NHS décidée pour la période 2000-2008, les dépenses de médicaments britanniques se sont considérablement accrues au cours des dernières années.

Leur part relative est ainsi demeurée stable, alors que le budget total du NHS s'accroissait de près de 7% par an en termes réels, comme on le constate dans le tableau ci-dessous :

Dépenses du NHS par personne et par an sur le Royaume Uni						
	Budget total du NHS (£ million)	Dépenses du NHS par personne (en £)	Dépenses de médicaments au sein du NHS (£ million)	Dépense de Médicaments par personne au sein du NHS (en£)	Part des médicaments dans la dépense totale du NHS en %	
1980	11,257	200	826	14.66	7.3	
1985	17,154	303	1,627	28.77	9.5	
1990	28,246	497	2,533	44.25	8.9	
1995	41,853	721	4,583	78.98	11.0	
2000	57,067	969	7,072	120.10	12.4	
2001	62,892	1,064	7,752	131.13	12.3	
2002	70,196	1,183	8,670	146.16	12.4	
2003	78,015	1,310	9,632	161.74	12.3	
2004	86,610	1,447	10,543	176.21	12.2	
2005e	94,050	1,562	10,392	172.58	11.0	

Source : Association of British Pharmaceutical Industry (Cost of medicines at manufacturers' prices)

Le rythme annuel d'augmentation en médecine de ville (qui génère 75% des dépenses de médicaments) s'est révélé particulièrement élevé :

⁷⁴ En France, les dépenses de médicaments sont de l'ordre de 31Md€ (2004) en médecine de ville. On évalue forfaitairement à 10% la dépense de médicaments à l'hôpital, ce qui donne un montant de dépenses de l'ordre de 6.4Md€, soit un total français de l'ordre de 37Md€. Les dépenses de médicaments en médecine de ville françaises sont donc près du double des dépenses de ville britanniques pour une population équivalente. La dépense de médicaments est de l'ordre de 600€ par habitant et par an.

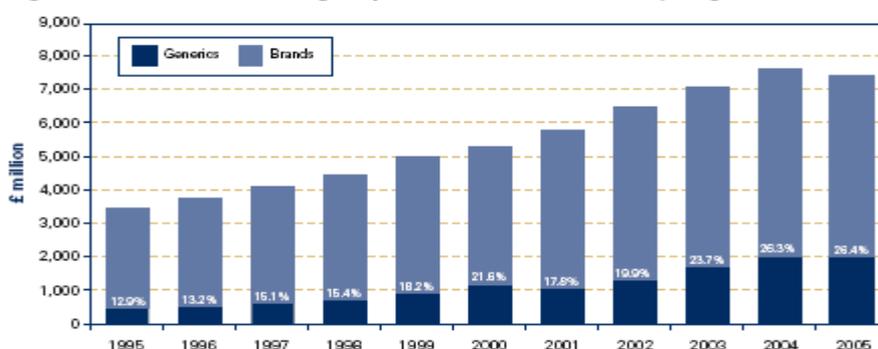
Table 2.3: Growth of the community drugs bill in the UK, 2000 to 2005

	England	Wales	Scotland	N Ireland
Average annual growth (nominal)	7.3%	12.8%	7.0%	8.0%

Les analyses du ministère de la santé laissent penser que l'effet volume a joué beaucoup plus que l'effet prix. Ses experts avancent en effet une moyenne annuelle de 15 prescriptions⁷⁵ par habitant en 2005, contre moins de 10 en 1995.

En comparaison, l'évolution des prix a été raisonnable, dans la mesure notamment où les accords tarifaires de 1999 et de 2005 ont acté des baisses de prix importantes (de l'ordre de 7% pour le dernier accord⁷⁶), et où le taux de prescription de génériques est l'un des plus élevés du monde⁷⁷. Le graphique ci-dessous met en évidence que la part (en valeur) des dépenses en médicaments génériques a plus que doublé en 10 ans (en Angleterre seulement, et en médecine de ville) :

Figure 2.1: Breakdown of drugs expenditure in the community, England



Source: Department of Health 'Prescriptions dispensed in the community: Statistics for 1994 to 2005 - England'; and OIT calculations.

Comme on le constate dans le tableau ci-dessous, le nombre de prescriptions est bien responsable de l'essentiel de la dérive, dans la mesure où le coût unitaire a tendance à stagner :

Prescriptions en médecine de ville (NHS) sur l'ensemble du Royaume Uni							
	Prescriptions (en millions)	Prescriptions par tête	Coût net (M£)	Coût par tête (en £)	Coût net en £ par prescription	Coût total (£ m)	Coût total en £ par tête
1985	393.1	6.9	1,536	27.06	3.91	1,875	33.15
1990	446.6	7.8	2,563	44.78	5.74	2,984	52.13
1995	544.8	9.4	4,179	72.14	7.67	4,711	81.33
2000	637.5	10.9	6,335	108.03	9.94	6,723	114.64
2001	676.7	11.5	6,920	117.61	10.23	7,299	124.06
2002	712.2	12.1	7,723	130.88	10.84	8,059	136.57
2003	748.8	12.6	8,487	142.81	11.33	8,787	147.86
2004	789.3	13.2	9,110	152.25	11.54	9,442	157.81
2005e	825.8	13.7	8,911	147.98	10.79	9,601	159.43

Source : OHE Compendium 2005/06. 2003-5 figures sources: UK Reimbursement authorities, Governments Actuary's Office

⁷⁵ La notion britannique de "prescription" désigne chaque article, et non la totalité de l'ordonnance.

⁷⁶ Voir 2 b) pour l'analyse du système d'encadrement des prix des médicaments de marque

⁷⁷ Entre 70 et 80% des prescriptions sont effectuées en générique, contre 40% en 1995

⁷⁸ La différence avec les chiffres exposés dans le tableau en annexe provient notamment du fait que les chiffres pour 2005 n'étaient qu'estimés dans le tableau ci-dessus, alors que cette année a connu une baisse importante des prix des médicaments de marque (7%) en application du PPRS.

Plusieurs facteurs contribuent à expliquer la hausse des prescriptions en médecine de ville.

La première raison, c'est tout simplement l'augmentation des budgets. Les cabinets de médecine générale se voient en effet attribuer une enveloppe indicative annuelle de prescriptions. Il est probable que les autorités locales de santé (les Primary Care Trusts) ont augmenté depuis 2000 les budgets "prescription" des cabinets en ligne avec les ressources nouvelles votées par le Parlement britannique. Ces nouvelles marges de manœuvre ont logiquement été utilisées par les médecins.

La seconde raison réside dans la mise en œuvre, à partir de 2004, de la nouvelle convention médicale (GMS Contract 2003⁷⁹). Celle-ci institue un nouveau système de rémunération additionnelle des médecins fondé sur la qualité des soins. Il oblige à un meilleur suivi des malades chroniques, et génère donc une augmentation des prescriptions associée à ce meilleur suivi. De fait, les médicaments entrant dans le champ du Quality and Outcomes Framework, l'instrument qui régit ce nouveau système de rémunération, représentent la moitié des prescriptions et des dépenses de médicaments en 2006.

Enfin, plusieurs plans nationaux de santé publique ont été lancés en matière de lutte contre les maladies cardiovasculaires (incitations à la prescription de statines, +26% en 2005), contre le diabète (+9% en 2005), et contre les troubles psychiques. Ces plans, dotés d'enveloppes budgétaires supplémentaires destinées à la prescription de médicaments, ont logiquement engendré une augmentation des prescriptions, comme c'était leur objet.

⁷⁹ Se référer à la traduction en Français de cette convention médicale, qui peut être obtenue en version électronique par simple demande à l'adresse électronique du poste : frenchembassy.social@gmail.com

	Les dépenses publiques (NHS) de médicaments en 2005									
	Angleterre		Pays de Galles		Ecosse		Irlande du Nord		Total UK	
	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€
<i>Médecine de ville</i>										
Médicaments génériques	1979	2929	132	195	330	488	51	75	2492	3688
Médicaments de marque	5522	8173	402	595	554	820	286	423	6764	10011
Total	7501	11102	534	790	884	1308	337	499	9256	13699
Total, net de la rétention de marge des pharmacies	6800	10064	500	740	800	1184	300	444	8300	12284
<i>Hôpital</i>	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€
Médicaments génériques	400	592	24	36	43	64	8	12	500	740
Médicaments de marque	1600	2368	104	154	183	271	62	92	2000	2960
Total	2000	2970	128	189	225	333	70	104	2400	3552
<i>Total Ville + Hôpital</i>	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€	En M£	En M€
Médicaments génériques	2379	3521	156	231	373	552	59	87	2992	4428
Médicaments de marque	7122	10541	506	749	727	1076	348	515	8764	12971
Total	9521	14092	662	980	1100	1628	407	602	11756	17399
Total, net de la rétention de marge des pharmacies	8800	13024	628	929	1025	1517	370	548	10500	15540
Dépenses courantes de santé	72000	106000	4000	5900	8000	11900	3000	4440	85000	125800
% dépenses de médicaments	12%		16%		13%		12.5%		12.3%	

Source : Statistiques de prescription et évaluations de l'OFT. Le taux de change £/€ appliqué est de 1.48

Ce tableau reprend des estimations réalisées par l'Office for Fair Trading. Etant donné que la distribution de médicaments est gratuite au sein du NHS, le consommateur n'acquitte aucun prix. Il faut donc déterminer les montants acquittés par le NHS en médecine de ville et à l'hôpital.

- En médecine de ville, les masses indiquées sont évaluées en multipliant les quantités prescrites par le prix officiel du médicament et en soustrayant ensuite la rétention de marge qu'opère le NHS sur les pharmacies (voir 2 a) pour plus de précisions sur ce point).
- A l'hôpital, les masses présentées sont dérivées des montants que les hôpitaux ont payé aux grossistes ou aux fabricants, la part des génériques étant parfois seulement estimée, du fait de divergences statistiques entre les différents NHS.

Question 4 :
Dépenses de promotion des médicaments

Le montant des dépenses de promotion est une information communiquée de façon confidentielle dans le cadre des PPRS. Il ne peut excéder 9% du chiffre d'affaires.

La régulation des pratiques de promotion est contenue dans un code de bonne conduite⁸⁰ créé il y a 40 ans par l'ABPI.

Toutes les organisations membres de l'ABPI doivent se soumettre à ce code. Les plaintes sont examinées en première instance par un panel de l'ABPI. La procédure en appel implique des personnalités indépendantes ou nommées avec accord de l'agence de contrôle du médicament⁸¹.

Les sanctions peuvent aller jusqu'à l'exclusion de l'ABPI. L'effet de dissuasion repose essentiellement sur la communication des procédures à la presse.

Le volume d'affaires traité est relativement faible (de l'ordre d'une centaine par an).

⁸⁰ The Prescription Medicines Code of Practice Authority (PMCPA) www.pmcpa.org.uk/

⁸¹ Medical Control Agency

Question 5 : La maîtrise des dépenses de médicaments

Avec des dépenses annuelles se situant entre 16 et 20 Md€ selon le périmètre considéré⁸², les Britanniques consomment, en valeur, moitié moins de médicaments que les Français (environ 37Md€ en 2005), pour une population à peu près identique.

Sauf à considérer que les Français sont beaucoup plus malades que les Britanniques, ou au contraire que les résultats du système français sont bien meilleurs que ceux du système britannique en terme de morbidité - aucune de ces alternatives n'étant rationnellement fondée - il y a là matière à s'interroger et à procéder à une analyse approfondie de l'économie et de la politique britanniques du médicament.

Les résultats obtenus sont en effet d'autant plus étonnants que le système de détermination des prix des médicaments laisse une large place aux mécanismes de marché (1), alors même que le National Health Service (NHS) constitue un environnement entièrement public, où le consommateur de soins ne supporte aucune charge (les médicaments prescrits sont en effet délivrés gratuitement).

On peut estimer que c'est parce que l'encadrement budgétaire s'exerce en réalité en aval, au niveau de la prescription et de la distribution des médicaments (2), que ces résultats peuvent être atteints.

Ceci n'empêche pas les Britanniques de réfléchir à des propositions radicales, où les prix des médicaments princeps seraient désormais ajustés en continu en fonction de leur utilité thérapeutique additionnelle prouvée, et où la concurrence sur le marché des molécules dont le brevet est tombé serait encore accentuée (3).

1. Un système de tarification des médicaments caractérisé par un relatif libre jeu du marché.

1.1. La détermination des prix des médicaments de marque laisse une large marge de manœuvre aux compagnies pharmaceutiques.

Depuis 1957, les prix des médicaments de marque sont déterminés en application d'un instrument conventionnel révisé tous les cinq ans, le Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)⁸³. Malgré son nom, le PPRS ne constitue pas à proprement parler un instrument de régulation. Il se borne en réalité à matérialiser le pouvoir de marché du NHS à l'égard des compagnies pharmaceutiques. Il cumule en effet deux types de mécanismes.

Tout d'abord, un mécanisme de contrôle des profits. Chaque compagnie est autorisée à réaliser un "profit maximal" au-delà duquel des baisses de prix doivent théoriquement être actées conjointement avec le ministère de la santé. Ce levier est largement tombé en désuétude, du fait de sa difficulté de mise en œuvre technique et de son fondement peu rationnel⁸⁴.

Ensuite et surtout, un mécanisme global de contrôle des prix en aval de la vie du produit. Les compagnies pharmaceutiques disposent d'une liberté totale de fixation de leur prix lorsqu'elles introduisent une nouvelle molécule sur le marché britannique, après qu'il a obtenu son autorisation de mise sur le marché. Mais les négociations quinquennales

⁸² Voir 3) : "Montant et évolution récente des dépenses de médicaments au Royaume Uni"

⁸³ Voir 2 b) : "Le système de contrôle des prix des médicaments de marque : état des lieux et perspectives"

⁸⁴ Voir 2 b), qui expose les critiques adressées au PPRS

intervenant lors du renouvellement du PPRS actent des baisses de prix à opérer sur la totalité de la gamme de la compagnie⁸⁵. Celle-ci dispose, là encore, d'une totale liberté pour choisir les produits dont elle baisse le prix, tant que la baisse globale est bien constatée par les autorités sanitaires et répercutée dans les prix "officiels" arrêtés en application du PPRS.

1.2. La formation des prix des médicaments génériques est marquée par une forte concurrence

Le prix des médicaments génériques est également régi par le jeu du marché. Dès que le brevet d'un médicament de marque est tombé, les génériques utilisant sa molécule peuvent être inscrits à l'annexe M du Drug Tariff, l'instrument tarifaire dédié aux autres médicaments.

Leur prix est déterminé par le ministère de la santé sur la base des prix moyens pondérés pratiqués par les fabricants de génériques dans leurs ventes aux pharmacies, la concurrence en la matière étant donc totale – ce qui permet au Royaume Uni d'être l'un des pays développés où les génériques sont les moins chers⁸⁶.

2. L'exercice de régulation budgétaire s'effectue en aval, et porte sur les volumes prescrits et distribués.

2.1. L'encadrement des prescriptions au niveau de la médecine de ville.

Le système de santé britannique est financé sur fonds d'Etat par un budget limitatif arrêté annuellement par le Parlement dans l'épure d'un cadrage pluriannuel. Ce budget est déconcentré au niveau des 150 autorités locales de santé (Primary Care Trusts, PCT), sur la base de la population qu'elles couvrent et de ses besoins relatifs⁸⁷.

Chaque PCT a l'obligation légale de terminer l'année à l'équilibre. Ce système fait de lui le financeur direct de l'économie locale de santé, et le met en position de responsabilité à l'égard des comportements des acteurs qui la composent.

Dans ce contexte, il est logique que les prescriptions de chaque cabinet de médecine générale (CMG) fassent l'objet d'un encadrement. La médecine de ville génère en effet 75% des dépenses de médicaments, et les coûts qu'elle induit en matière de prescriptions sont plus compliqués à maîtriser qu'à l'hôpital, du fait de la plus grande liberté – et par définition moindre spécialisation - des praticiens, ainsi que de leur relative insensibilité au prix des produits qu'ils prescrivent⁸⁸.

Jusqu'au début de cette année, les CMG se voyaient fixer une enveloppe indicative annuelle de prescriptions à respecter. Les PCT avaient mis en place un certain nombre de dispositifs locaux prévoyant des primes au respect de l'enveloppe ou encore des conseils à la prescription, dans le but à la fois d'inciter et d'aider les CMG à demeurer dans l'épure qui leur avait été fixée.

S'agissant d'un budget qui est limitatif au niveau du PCT, la pression des pairs joue également un rôle important, puisqu'un CMG prescrivant "trop" sur-utilise des ressources communes. Son comportement laxiste risque de déboucher sur un rationnement budgétaire en fin d'année qui sera préjudiciable à tous.

⁸⁵ 2.5% en 1993, 4.5% en 1999, 7% en 2005

⁸⁶ Il est à noter que les génériques entrent donc en concurrence avec les produits princeps dont le prix demeure quant à lui déterminé en application du PPRS, ce qui donne lieu à l'établissement de stratégies tarifaires complexes décrites en 2 b).

⁸⁷ Voir annexe 1 : "L'encadrement des prescriptions des médecins généralistes"

⁸⁸ Alors qu'à l'hôpital, le budget médicament est internalisé dans le budget de l'établissement - d'autant plus depuis la généralisation de la tarification à la pathologie.

Ce système extrêmement efficace⁸⁹ a été raffiné au cours du temps avec le développement d'instruments de comparaison des comportements de prescription⁹⁰ permettant d'objectiver les pratiques de chacun et donc de faire tomber le "voile de l'innocence" derrière lequel le corps médical se retranche aisément.

Toutefois, les systèmes locaux d'incitations financières au respect des enveloppes de prescriptions ont été sérieusement impactés par l'entrée en vigueur en avril 2004 de la dernière convention médicale. Celle-ci comporte en effet un certain nombre d'incitations à prescrire, du fait du nouveau système de rémunération à la qualité des soins qu'elle introduit. Plusieurs plans nationaux de santé publique déployés depuis 2005 ont également eu un effet très net sur les volumes prescrits.

Le constat d'une certaine dérive du volume des prescriptions a donc justifié la mise en œuvre à marche forcée, à compter d'avril 2007, d'un nouveau paradigme de maîtrise des dépenses, le Practice-Based Commissioning⁹¹. Celui-ci consiste à rendre le cabinet de médecine générale responsable, non plus seulement des prescriptions, mais de la totalité des actes de soins que ses décisions génèrent au sein du NHS. Il est trop tôt pour juger des résultats de la réforme, mais on peut concevoir tout le caractère radical de cette nouvelle approche.

2.2. Les profits liés à la distribution sont partagés entre les pharmacies et le NHS.

Les pharmacies perçoivent une dotation annuelle établie sur des bases proches d'un système de capitation. Elles négocient directement les prix des médicaments qu'elles achètent auprès des fabricants ou des grossistes. Elles distribuent les médicaments gratuitement aux patients⁹² et se font rembourser par le PCT les prescriptions délivrées au prix "officiel" fixé par le PPRS ou le Drug Tariff.

Du fait des ristournes consenties par le vendeur (fonction du volume commandé), elles réalisent un profit par rapport aux prix "officiels". Mais ce profit est récupéré par le NHS sous la forme d'une "*retenue représentative des ristournes obtenues*"⁹³ appliquée sur les prix "officiels".

Les pharmacies ont donc intérêt à vendre les produits dont la marge est la plus importante, la retenue étant uniforme. En pratique, il s'agit des génériques (dont la marge peut atteindre 50%), lesquels sont également les moins coûteux pour le NHS. Les mécanismes par lesquels ce résultat est obtenu méritent une attention particulière, puisque c'est en ajustant le prix des seuls génériques que l'Etat garantit aux pharmacies la restitution d'un niveau de marge prédéterminé par accord conventionnel.

3. De nouvelles réformes sont en gestation, dont la mise en œuvre a la capacité de bouleverser le jeu des relations avec les compagnies pharmaceutiques.

3.1. L'appréciation du rapport coût / efficacité thérapeutique additionnelle des nouveaux médicaments.

⁸⁹ 80% des prescriptions sont réalisés en générique, et le nombre de prescriptions par tête et par an est limitée à 15.

⁹⁰ Instruments statistiques dérivés des travaux menés par le PING depuis 2001, voir 2 a)

⁹¹ Voir la note du Conseiller social à Londres en date du 20 avril 2007 : "*Le Practice-Based Commissioning, ou comment transformer le médecin généraliste en responsable de la bonne gestion des ressources affectées à la santé ?*".

⁹² Sauf en cas d'application de la quasi-taxe qu'est la Prescription Charge, voir 3)

⁹³ Voir 2 a) : "*Système de distribution et formation des prix du médicament en Angleterre*" pour une description de ce mécanisme de *Clawback*

Ce n'est pas parce qu'un médicament est nouveau qu'il est innovant, ou plutôt que son efficacité additionnelle justifie le prix – généralement élevé – qu'en demande la compagnie pharmaceutique.

Le National Institute for Clinical Excellence créé en 1999 s'est ainsi vu confier par la loi la mission de veiller à l'utilisation optimale des ressources mises à disposition du NHS⁹⁴. Ceci implique de décider quels médicaments seront utilisés par le NHS, et donc d'évaluer leur intérêt thérapeutique par rapport à leur prix, de manière à promouvoir l'emploi des produits à la fois les plus performants et les moins chers.

L'épreuve du NICE est redoutable pour les compagnies. Si elles conservent la possibilité de fixer librement leur prix pour un médicament princeps, le NICE peut parfaitement considérer ce prix trop élevé, et ne pas en recommander l'utilisation au sein du NHS – ce qui ruinera totalement ses perspectives commerciales.

L'instauration du NICE est donc un élément d'auto-responsabilisation des compagnies dans l'établissement de leur prix qui constitue une innovation remarquable en termes de théorie des jeux.

Mais la logique sous-jacente à la mission du NICE va plus loin, puisqu'elle consiste à déterminer un ratio monétaire de valeur ajoutée thérapeutique d'un nouveau traitement par rapport à un produit comparable en termes d'années de vie supplémentaire d'une qualité acceptable (Quality Adjusted Life Year, QALY).

Le NICE a informellement établi une valeur maximale de ce ratio (environ 30 000€). Cette somme représente donc *de facto* le coût maximal d'une année de vie humaine de qualité acceptable. Ce qui est en gestation dans l'approche développée par le NICE n'est donc autre que la mesure du prix de la vie humaine en terme de qualité.

3.2. Vers un ajustement des prix des produits pharmaceutiques en fonction de leurs résultats thérapeutiques ?

Face aux dépenses toujours croissantes et aux demandes toujours plus nombreuses adressées aux systèmes de santé, il ne semble pas qu'il y ait d'autre choix que de progresser dans cette voie d'objectivation de l'utilité des dépenses assumées par la collectivité. L'approche développée par le NICE est toutefois insatisfaisante, dans la mesure où elle est binaire.

Dans son récent rapport (mars 2007), l'*Office for Fair Trading*, l'homologue du Conseil de la Concurrence Français, s'est attaché - au terme d'un travail conceptuel remarquable - à décortiquer les mécanismes de formation des prix des médicaments.

Ses conclusions estiment que les instruments actuels (et en premier lieu le PPRS) sont inadaptés à la mise en œuvre d'une régulation efficiente de l'économie du médicament. Il propose donc de supprimer le PPRS à son échéance naturelle en 2010, afin de le remplacer par un dispositif tarifaire ajustable dans le temps qui viserait à rémunérer l'efficacité thérapeutique des médicaments. Dans la continuité des travaux du NICE, il s'agit de fixer des limites de prix maximales pour un nouveau produit en fonction de son efficacité thérapeutique additionnelle aux médicaments déjà sur le marché. Deux options sont envisagées :

- soit retenir une approche ex-post, avec un maintien de la liberté initiale de fixation des prix assortie d'une clause de révision ultérieure de ce prix en fonction des données

⁹⁴ Voir 2 c) : "L'évaluation du rapport coût / efficacité thérapeutique additionnelle : le rôle du NICE"

- rendues disponibles par l'observation clinique découlant de l'utilisation de ce médicament;
- soit impulser une approche ex-ante qui consisterait à vérifier que la nouvelle molécule ne dépasse pas un ratio monétaire de valeur ajoutée thérapeutique prédéterminé, à laquelle se surimposerait l'approche ex-post de révision des prix une fois les données cliniques disponibles.

On conçoit tout le caractère révolutionnaire de cette dernière proposition –laquelle n'est évidemment pas susceptible de recueillir l'accord des compagnies pharmaceutiques.

Par ailleurs, l'OFT propose de sortir purement et simplement du champ du PPRS les médicaments de marque dont le brevet a expiré, et de les basculer dans l'annexe M du Drug Tariff. Pour favoriser l'entrée sur le marché de versions génériques (et donc accroître encore sa contestabilité), le médicament de marque dont le brevet a expiré serait remboursé aux pharmacies au prix du générique majoré de 25%. Ceci rendrait le princeps nécessairement plus cher que sa version générique, et donc celle-ci financièrement plus intéressante à prescrire pour les médecins et les PCT.

* * *

Le poste médicaments recèle des potentialités d'économies considérables pour l'assurance maladie française, dès lors que les dépenses qu'elle assume sont tellement plus élevées que celles d'un pays comparable comme le Royaume Uni. Cette situation ne peut plus durer. Elle n'est d'ailleurs pas dans l'intérêt des patients français, dont la surconsommation médicinale pose un préoccupant problème de santé publique.

Les compagnies pharmaceutiques sont en réalité les seuls bénéficiaires de cet état de fait. Le chantage à l'emploi parfois éhonté qu'elles exercent sur les décideurs publics ne peut masquer le fait que les arguments qu'elles avancent – coût de développement des nouveaux produits, localisation des centres de R&D – sont largement fallacieux.

Le rapport de l'OFT démontre ainsi que le système britannique actuel ne comporte aucune incitation à l'innovation –le système français *a fortiori* non plus – et que les décisions de localisation des centres de recherche, dans un marché mondial, dépendent d'éléments totalement exogènes à la plus ou moins grande tolérance budgétaire des nations qui les accueillent.

Les mesures à prendre pour assurer une diminution sensible des dépenses de médicaments en médecine de ville sont à l'évidence peu aisées politiquement, puisqu'elles consisteraient à imposer aux médecins généralistes une enveloppe de prescriptions, à reprendre la réflexion sur les modes de rémunération des pharmacies et à profondément repenser nos mécanismes de fixation des prix du médicament.

Si cette tâche est sans nul doute ardue, le jeu en vaut évidemment la chandelle puisque l'on contemple - par simple parallélisme avec la situation britannique - la possibilité de réaliser 20Md€ d'économies par an.

Question 6 :
Environnement fiscal

Au Royaume-Uni, il n'existe pas de taxes spécifiques sur les groupes pharmaceutiques.

Ces sociétés sont assujetties à la Corporation Tax au même taux et sur la même base que les autres sociétés. Il n'existe pas de déduction ou avantage particulier en matière de Corporation Tax.

En matière d'impôts indirects, il n'existe pas de régime spécifique aux groupes pharmaceutiques. La fourniture de médicaments sur ordonnance par les pharmacies ou les services de santé est assujettie à une TVA à 0%. Les dépenses en matière de R&D ne peuvent donner lieu à TVA déductible.

Question 7 :
Les mesures fiscales d'encouragement à la R&D

1. Le crédit impôt recherche britannique⁹⁵

Jusqu'à la réforme récemment annoncée, la principale spécificité du dispositif français comparé au dispositif britannique était son plafonnement.

Même porté à 16 M€, ce dernier pouvait constituer une limite importante par rapport au système britannique. A titre d'illustration, le crédit d'impôt recherche de BAE systems, troisième investisseur en R&D au Royaume-Uni, s'élevait à 57 M€.

On peut estimer⁹⁶ que le plafonnement commençait à exclure du dispositif français les dépenses de R&D au-delà de 200 M€. Or en 2005, au Royaume-Uni, on trouvait au dessus de ce seuil les 20 principaux investisseurs en R&D qui représentaient 66% des dépenses de R&D. La somme des dépenses supérieures à 200 M€ (144 M£) pour ces entreprises représentaient 9,2 Mds de £, soit 75% de leurs dépenses R&D totales.

L'essentiel du budget du crédit impôt recherche « grande entreprise » britannique portait donc sur un nombre très limité de grands investisseurs dont la majeure partie des budgets R&D n'aurait pas été pris en compte dans le cadre du système français. Dans ces 20 grands investisseurs⁹⁷, on trouvait un grand nombre de sociétés pharmaceutiques : Glaxosmithkline (1^{er} investisseur ; 3,14 mds £), Astrazeneca (2^{ème} investisseur ; 1,97 mds £), Pfizer (8^{ème} investisseur, 0,35 mds £), Shire (17^{ème} investisseur ; 0,17 mds £) ; Eli Lilly (20^{ème} investisseur ; 0,14 mds £).

La récente réforme⁹⁸ du crédit impôt recherche corrige cette situation. Le taux reste plus élevé en Grande-Bretagne (8,5% contre 5%) mais cet avantage est a priori compensé en France par les différences d'assiette et le taux de 30% sur la première tranche.

2. Le “vaccine research relief”

Le dispositif “vaccine research relief” est la seule variante sectorielle du crédit impôt recherche.

Il offre aux entreprises pharmaceutiques la possibilité d'une déduction supplémentaire de 50% applicable aux frais engagés en matière de recherche sur les vaccins contre la tuberculose, la malaria et le HIV.

A ce jour, ce régime n'a fait l'objet que de 10 demandes par an, pour des montants négligeables.

Par ailleurs, le Royaume-Uni a fait entrer dans la définition de la R&D les dépenses liées aux tests cliniques.

⁹⁵ Voir en annexe 3 la description du CIR britannique

⁹⁶ En supposant un taux de couverture de 75% des dépenses de R&D, en négligeant la composante accroissement, un crédit de 16 M€ correspondrait à un budget de $16 / (0,75 * 0,1) = 213$ M€.

⁹⁷ Voir en annexe 4 les 25 premiers investisseurs en R&D au RU

⁹⁸ Suppression du plafond ; assiette portée à 100% des dépenses de R&D ; taux de 30% sur les dépenses en volume jusqu'à 100 M€ de dépenses de R&D, 5% au-delà

3. Le régime d'amortissement accéléré

La fiscalité britannique offre la possibilité d'un amortissement accéléré des dépenses en capital rattachée à la R&D (« R&D tax allowance »), égal à 100% dès la première année.

Les investissements visés sont définis largement ; on note par exemple la possibilité d'intégrer le coût d'une résidence dans le cadre d'un bâtiment dédié à la R&D (dans la limite de 25% du cout total) ou le coût de véhicules de fonction.

Question 8 :
Politique sectorielle – Point sur le régime de propriété intellectuelle

1. Principales initiatives sectorielles

a. Le « Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force » (PICT)

Sous l'impulsion des PDG de Astrazeneca, Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham, le Royaume-Uni a formé en 2000 un groupe de travail sur la compétitivité du secteur, le « *Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force* » (PICT), présidé par le Président d'Astra Zeneca et le secrétaire d'Etat à la Santé, et composé à parité de représentants de l'industrie et de l'administration.

Le PICT a rendu en 2001 un rapport qui comportait 69 recommandations pour améliorer la compétitivité du secteur pharmaceutique. 38 ont été mises en œuvre, 24 « prises en compte ».

i. Développement du marché

- Renforcement de la collaboration entre l'ABPI⁹⁹ et le ministère de la santé dans la définition du cadre directeur des prestations¹⁰⁰ du NHS
- Meilleure information des patients

ii. Protection de la propriété intellectuelle

- Définition d'une position commune industrie-gouvernement sur la protection de la propriété intellectuelle dans le contexte de l'accès aux médicaments dans les pays en voie de développement.
- Travaux sur les positions britanniques au niveau européen

iii. Recherche

- Identification des besoins de formation
- Formation des responsables des activités de commercialisation dans les universités
- Mise en place d'un portail favorisant la visibilité des sous-traitants innovants
- Nomination d'un conseiller issu de l'industrie pharmaceutique pour conseiller le gouvernement sur les politiques d'attractivité et les mesures sectorielles
- Mesures de simplification des procédures de dépôts de licences
- Action contre les groupes extrémistes de défense des animaux
- Réduction des délais et simplification des procédures pour la conduite d'essais cliniques

iv. Compétitivité

- Définition d'une batterie d'indicateurs de compétitivité publiés chaque année pour mesurer la position du Royaume-Uni mondialement.

b. Ministerial Industry Strategy Group (MISG)

Le PICT s'est transformé en comité permanent (« Ministerial Industry Strategy Group », MISG) avec pour vocation de devenir un lieu d'échange entre le gouvernement et l'industrie

⁹⁹ ABPI: Association of British Pharmaceutical Industry. Homologue britannique du LEEM

¹⁰⁰ National Service Frameworks

sur les grandes orientations de l'industrie pharmaceutique. Le MISG se réunit deux fois par an.

c. Long term leadership strategy (LTLS)

En décembre 2004, le MISG s'en engagé dans la formulation d'une stratégie à long terme basée sur trois objectifs : répondre aux besoins des patients ; maintenir et renforcer la position l'industrie britannique en Europe ; favoriser l'innovation.

Trois groupes de travail ont été formés :

- « Partenariat », sur les relations entre le NHS et l'Industrie
- « Europe », pour contribuer au « High Level Pharmaceutical Forum » de l'UE
- « Regulation » sur l'amélioration du cadre réglementaire

Ces groupes de travail ont rendu leurs rapports en 2007.

2. Point sur le régime de propriété intellectuelle

L'industrie pharmaceutique s'est exprimée en 2006 sur la protection de la propriété intellectuelle dans le cadre général du rapport Gowers.

Ses positions ont été dans l'ensemble très positives, tant sur le plan britannique que communautaire. L'ABPI juge favorablement le travail du *UK Patent Office* et considère que les coûts générés par la protection de la propriété intellectuelle se situent à des niveaux acceptables.

Les améliorations souhaitées portent sur la rationalisation des procédures multi-juridictionnelles à l'international et le raccourcissement des délais d'opposition au niveau communautaire.

Question 9 :
Attractivité¹⁰¹

L'industrie pharmaceutique britannique profite d'un certain nombre d'atouts, dont :

- un nombre important et en augmentation de diplômés dans les sciences de la vie,
- un marché du capital risque particulièrement dynamique
- un fort niveau d'innovation
- la présence de leaders mondiaux
- des délais d'approbation et de lancement ("time to market") parmi les plus courts

Seuls les Etats-Unis apportent un soutien public à la R&D plus important. L'excellence de la base scientifique britannique est reconnue au plan mondial. Les entreprises britanniques arrivent en troisième position mondiale pour le lancement de nouveaux produits sur la période 1995-2004.

A l'inverse, les faiblesses structurelles de l'industrie britannique sont :

- la relative faiblesse des dépenses de médicaments, notamment les nouveaux produits
- des coûts de R&D élevés, entraînant une multiplication des délocalisations
- l'activisme des groupes de protection des animaux

Les britanniques dépensent moins que leurs partenaires en proportion du PIB et le développement des nouveaux produits y est plus lent. En revanche, le taux de pénétration des génériques est élevé, ce qui peut constituer un atout pour le développement de nouveaux produits. Les initiatives parfois violentes des groupes de protection des animaux génèrent des coûts supplémentaires dans le contexte d'une R&D jugée onéreuse.

¹⁰¹ Voir en annexe 5 les principaux indicateurs de compétitivité

ANNEXES ROYAUME UNI

**Annexe 1 :
L'encadrement des prescriptions des médecins généralistes****1. Considérations sur la détermination du budget du PCT, et notamment son élément "prescriptions"**

Avant 1999, les autorités locales de santé (Primary Care Trust, PCT) se voyaient attribuer une enveloppe annuelle de prescriptions dans leur ressort géographique. Cette enveloppe était reconduite chaque année (sur une base historique) en fonction de l'augmentation du budget de la santé.

A partir de l'exercice 1999/2000, le volume prévisionnel de prescriptions a été intégré dans l'allocation globale de ressources du PCT, par incorporation dans les paramètres de la formule d'allocation pondérée de ressources par tête (Weighted Capitation Formula, WAF), laquelle est annuellement révisée. La WAF est composée de quatre éléments :

- les services de santé primaires et secondaires
- les prescriptions
- les services de santé primaires directement administrés par le PCT
- les dépenses liées au VIH/SIDA

L'élément prescription est calculé à partir de l'analyse du comportement de prescription moyen calculé par la Prescribing Support Unit (un service du NHS) sur 120 cabinets de médecine générale "témoins". Ce volume moyen est ajusté par âge et par sexe de la population recensée dans le ressort du PCT, et pondéré par un élément de "besoin" calculé à partir des bénéficiaires de certaines prestations sociales liées à un handicap¹⁰², ainsi que par un élément statistique de morbidité.

Chaque élément est utilisé pour produire un indice de population pondérée pour chaque PCT. Les ressources sont ensuite allouées selon la population pondérée en ayant à recours aux deux critères de pondération supplémentaires que sont les besoins (inégalités géographiques en matière de santé) et les coûts (coûts supplémentaires inhérents à la délivrance des soins dans certaines zones géographiques).

Le résultat de ce calcul donne le budget annuel du PCT. Ce budget est donc une fraction du budget national de la santé anglais (le budget voté par le parlement étant réparti entre les PCT en fonction des résultats de la WAF).

Ce budget est limitatif. Le PCT a le devoir légal (*statutory duty*) de terminer l'exercice à l'équilibre ou en excédent.

Dans ce contexte, le PCT, dont le budget global est fixe, a tout intérêt à développer des mécanismes innovants permettant de réduire la consommation de médicaments dans son ressort territorial, c'est-à-dire de mettre en place des mécanismes qui permettront d'inciter les médecins à prescrire moins et plus efficacement.

2. Le budget "prescription" du cabinet de médecine générale**2.1. La détermination de l'enveloppe indicative de prescription**

¹⁰² Qui peuvent être comparées à l'allocation adulte handicapé, à la prestation compensatoire du handicap et à l'allocation pour l'autonomie.

Il n'existe aucun lien formel entre la dépense de médicaments évaluée en fonction des besoins théoriques de la population couverte qui sert de base à la détermination du budget annuel du PCT et les moyens que le PCT décide d'allouer aux dépenses de médicaments dans son propre budget qu'il établit en début d'année financière.

Pour établir son budget, le PCT doit donc évaluer le montant des dépenses de médicaments qui seront générées dans son ressort. Une fois déterminé ce volume, le PCT peut ensuite répartir cette enveloppe entre les différents cabinets de médecine générale (CMG). Il n'existe pas de règle nationale encadrant la détermination de ce budget, qui fait donc l'objet d'une discussion entre le PCT et chaque CMG.

Pour aider les PCT à établir le budget de prescription de chaque CMG, la Prescription Support Unit a développé un outil informatique d'aide à la décision. Cet instrument a été réalisé à partir des comportements de prescription moyens et des meilleures pratiques thérapeutiques déterminées par un groupe *ad hoc* créé en 2001, le Prescription Indicator National Group (PING). Il comporte:

- des indicateurs de prescriptions par article et par coût
- des indicateurs de prescriptions par type de produit (génériques, médicaments à SMR insuffisant, spécialités pour lesquelles un équivalent moins onéreux existe...)
- des comparateurs de coûts et de volume entre PCT, entre CMG et entre années de référence pour mesurer les évolutions.

Ces éléments statistiques permettent désormais aux PCT de disposer d'arguments objectifs pour légitimer le budget annuel de prescription qu'elles arrêtent pour chaque CMG.

Les PCT doivent notifier à la Prescription Pricing Authority (PPA)¹⁰³ le montant du budget alloué à chaque CMG. La PPA surveille le rythme de consommation de cette enveloppe par le biais de son système informatique, le Prescription Monitoring Document (PMD).

2.2. Les mécanismes permettant d'inciter les CMG au respect de leur enveloppe indicative de prescriptions

Le budget de prescription n'est pas limitatif. Toutefois, les PCT ont toute latitude pour mettre en place des mécanismes permettant d'inciter les CMG à respecter leur enveloppe indicative.

Ces mécanismes étant à la discrétion du PCT, il n'existe pas de schéma national en la matière. On peut toutefois classer les mécanismes existants en trois groupes :

- les mécanismes de récompense monétaire : il existe des dispositifs divers dont l'objet est de récompenser financièrement les médecins qui respectent l'enveloppe indicative annuelle de prescriptions qui leur a été fixée ou qui réduisent leurs prescriptions de certains médicaments (par exemple, d'antibiotiques). Ceux-ci sont très variés, et plus ou moins larges et stricts.
- les répertoires de médicaments : les généralistes se voient remettre une liste de médicaments recommandés par le PCT, périodiquement mise à jour. Alternativement, une ligne téléphonique est ouverte par le PCT pour donner aux CMG des conseils à la

¹⁰³ La PPA est l'organisme du NHS par l'intermédiaire duquel les PCT remboursent les pharmacies. Cette agence est donc à la fois le comptable de l'ensemble des prescriptions et le "comité d'alerte" en cas de dérapage des prescriptions d'un CMG.

prescription. Ce type de mécanisme est principalement utilisé en Ecosse. Toutefois, les médecins conservent leur entière liberté de prescription, et ne confèrent en général à ce répertoire qu'une valeur indicative, ou de conseil. La réussite de ce type de dispositif est donc très variable, même si l'OFT signale une expérience (STEPS) particulièrement réussie en Irlande du Nord.

- la pression des pairs : étant donné que les ressources du PCT sont limitatives, un CMG qui prescrit "trop" le fait au détriment des autres CMG, dans la mesure où chacun d'entre eux subira ultérieurement le rationnement liée à la nécessité pour le PCT d'équilibrer ses comptes en fin d'année – ce rationnement pouvant s'opérer sur n'importe quelle ligne budgétaire. Or, les instruments développés pour comparer les volumes de prescriptions entre cabinets et entre zones¹⁰⁴ font tomber le "voile de l'innocence" sur les pratiques des uns et des autres. Les CMG qui ont des comportements de prescriptions au-delà des standards moyens se le verront donc reprocher par leurs collègues. L'OFT considère qu'il s'agit, dans l'état actuel des choses, de l'instrument le plus efficace (mais sa mise en place suppose effectivement que le budget de santé de la zone soit limitatif).

Le National Audit Office (NAO, l'organe d'investigation du parlement britannique) doit prochainement publier un rapport sur ces dispositifs incitatifs locaux qui permettra d'évaluer les approches les plus efficaces¹⁰⁵.

Mais même si aucun de ces dispositifs n'existe dans sa circonscription, ou s'il n'y est pas sensible, chaque CMG a lui-même intérêt à plus ou moins respecter cette enveloppe car, dans le cas contraire, ses relations avec le PCT risquent de se dégrader.

Les multiples négociations auxquelles la détermination de son allocation budgétaire est soumise risqueraient d'en souffrir. Son comportement de prescription pourrait donc, de manière parfaitement informelle, nuire aux revenus personnels des médecins qui le composent. Ceci constitue à l'évidence une incitation convaincante à l'autorégulation.

3. Les évolutions qui modifient ou vont modifier la situation actuelle

3.1. La nouvelle convention des médecins généralistes (General Medical Services Contract 2003)

Le GMS 2003, entré en vigueur en avril 2004¹⁰⁶, constitue une réforme ambitieuse du mode de rémunération et d'exercice de la médecine générale, qui superpose à une version renouvelée du paiement à la capitation un dispositif par points fondé sur la qualité des soins (le quality outcome framework, QOF).

La qualité des soins est évaluée dans différents champs, qui vont de l'organisation du cabinet à la satisfaction des patients en passant par les pratiques cliniques et thérapeutiques. Il existe des indicateurs permettant de mesurer les performances dans chacune de ces matières.

Par exemple, l'une des "meilleures pratiques" recommandées dans le champ clinique consiste à prescrire systématiquement aux patients qui ont été victimes d'un accident cardio-vasculaire un traitement de statines (pour abaisser le taux de cholestérol) de beta-bloquants (pour abaisser la pression sanguine) et d'aspirine (pour améliorer la circulation sanguine). Les

¹⁰⁴ Et notamment l'instrument dérivé des travaux du PING

¹⁰⁵ La présente fiche sera actualisée à la lumière des conclusions de ce rapport.

¹⁰⁶ Voir traduction de la convention médicale de 2003, envoyée le 16/08/2006, et qui peut être obtenue en version électronique par simple demande à l'adresse électronique du poste : frenchembassy.social@gmail.com

CMG qui effectuent ce suivi conformément aux stipulations du QOF accumulent des points qui se transforment en rémunération additionnelle.

Il est incontestable que le fait de suivre ces protocoles constitue un élément positif pour la santé des patients. Il n'en reste pas moins que cette amélioration de la qualité des soins se traduit directement par des dépenses supplémentaires de médicaments.

Les visiteurs médicaux envoyés par les compagnies pharmaceutiques auprès des CMG insistent d'ailleurs lourdement, en général, sur les récompenses financières attachés par le QOF à l'augmentation des prescriptions dans les champs qu'il couvre.

Or, ce nouvel élément du paysage de la médecine générale britannique va directement à l'encontre des mécanismes de régulation locaux qui étaient précédemment en vigueur. Etant donné que le QOF est un dispositif particulièrement généreux, les PCT ont abandonné la quasi-totalité des dispositifs d'incitation financière à la limitation des prescriptions qu'ils avaient mis en place. On constate d'ailleurs une récente évolution à la hausse du nombre de prescriptions¹⁰⁷.

3.2. Le passage à un mécanisme de Practice-Based Commissioning en Angleterre

Depuis le 1^{er} avril 2007, la totalité de la médecine générale anglaise a basculé dans un système de "Practice-Based Commissioning". Ce système consiste à fixer à chaque CMG un budget indicatif qui inclut la totalité des dépenses liées à ses décisions de soins et de prescriptions. Dans une approche découlant du passage intégral à la tarification par pathologie effectué au cours des dernières années par l'Angleterre, toute décision du CMG se traduisant par des coûts ultérieurs dans le système de santé (l'envoi du patient à un médecin spécialiste, hospitalisation, internement en institution psychiatrique, etc) est comptabilisée. Le CMG est désormais le "mandataire" des dépenses ultérieures, et supporte donc la responsabilité des dépenses générées par ses décisions.

Dès lors que son budget indicatif doit être respecté sous peine d'être énergiquement repris en main par le PCT et surtout, de perdre la prime de respect de ses objectifs de dépenses, le mécanisme, dans l'esprit, est profondément responsabilisant. Dans la mesure où il n'existe pas une enveloppe identifiée pour les prescriptions médicamenteuses, celles-ci sont considérées comme des dépenses comme les autres, qui peuvent faire l'objet d'économies si une meilleure solution alternative existe.

Cette réforme a donc le potentiel de bouleverser complètement les comportements de prescription. Toutefois, dès lors que qu'elle vient tout juste d'être mise en œuvre, on ne dispose pas d'assez de recul pour évaluer son efficacité au regard des dépenses de prescription¹⁰⁸. Les premières évaluations ne seront pas disponibles avant l'été 2008.

* * *

L'impact des réformes en cours est très difficile à évaluer. Toutefois, les mécanismes d'encadrement des prescriptions qui leur préexistaient paraissent avoir fait la preuve de leur efficacité – au moins en termes financiers - et méritent donc la plus grande attention.

¹⁰⁷ même si celle-ci est atténuée par un effet-prix, pour des motifs tenant à la régulation globale des dépenses de médicament au Royaume Uni, voir fiches n°1 et 2

¹⁰⁸ Voir note du Conseiller Social à Londres en date du 20 avril 2007 : "*Le Practice-based commissioning, ou comment transformer le médecin généraliste en responsable de la bonne gestion des ressources allouées au système de santé*".

La maîtrise des prescriptions et la recherche d'une meilleure responsabilisation des prescripteurs ne sont en effet pas du tout antinomiques avec le souci de garantir une plus grande sécurité iatrogène aux patients.

Annexe 2 :
télégrammes diplomatiques sur la crise de l'Herceptine



LE CONSEILLER
SOCIAL



AMBASSADE DE FRANCE AU
ROYAUME UNI

(Script)

TELEGRAMME

Date : 23/02/2006

Objet : La crise de l'Herceptine met sous pression le système britannique de régulation du médicament.

Référence :

Résumé : L'affaire de l'Herceptine illustre la difficulté politique d'énoncer rationnellement les termes d'un débat sur le coût de la prise en charge des pathologies les plus lourdes. Elle met également en lumière la rigidité conceptuelle du système de santé britannique, face à l'émotion médiatique. Elle risque enfin de générer des suites judiciaires au plan européen qui sont lourdes de conséquences virtuelles.

1/ En mai-juin 2005, le laboratoire Roche a exposé devant la communauté médicale internationale des résultats exceptionnels obtenus lors des études préliminaires sur l'un de ses médicaments, l'Herceptine, dans le traitement précoce de la forme HER2 du cancer du sein. Ce traitement, sur la base des essais cliniques, réduirait de plus de 50% les risques de récurrences métastatiques.

40 000 femmes britanniques se voient chaque année diagnostiquer un cancer du sein, dont 20% sont du type HER2, dont la probabilité de récurrence est 2,5 fois plus grande que pour les autres types de cancers. 5000 d'entre elles pourraient être traitées par l'Herceptine, ce qui permettrait de sauver un millier de vies par an (soit pratiquement autant que le plan national de dépistage, qui évalue son impact positif à 1400 vies) pour un coût de l'ordre de 150 millions d'euros, un traitement à l'Herceptine coûtant environ 30 000 euros par an.

2/ L'Herceptine est autorisée depuis 2000 sur le marché britannique, mais n'est distribuée au sein du NHS que dans les cas pour lesquels l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, c'est-à-dire les cancers du sein déjà métastasés.

Le laboratoire Roche devait donc saisir l'Agence européenne du médicament (AEM) d'un dossier en vue obtenir une extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Herceptine pour les cas de cancer précoce, puis introduire un autre dossier auprès du National Institute for Clinical Excellence (NICE), afin que celui-ci puisse évaluer le bilan coût / efficacité additionnelle ("cost-effectiveness") de la nouvelle thérapie, puis publier ses recommandations d'usage, lesquelles s'imposent aux acheteurs de soins du système de santé britannique (les Primary Care Trusts, PCT).

Or, l'accomplissement de l'ensemble de ces procédures est long, de plusieurs mois à chaque stade, ce qui implique un délai total supérieur à un an, et fréquemment jusqu'à 2 voire 3 ans pour les nouvelles thérapeutiques.

En théorie, si le médicament a déjà reçu une AMM, ce qui est le cas de l'Herceptine, il peut être prescrit aux patients par les praticiens qui en assument le risque au-delà des stipulations strictes de l'AMM. Toutefois, le coût du traitement est dans ce cas à la charge du seul patient, puisque la décision de sa prise en charge financière par le NHS n'intervient qu'à l'issue de la procédure d'évaluation menée par le NICE.

3/ Profitant du large consensus médical sur l'utilité de l'Herceptine dans le traitement précoce du cancer du sein et jouant sur la dramatisation des 500 décès semestriels imputables à tout délai supplémentaire dans la mise à disposition de ce médicament, les associations de malades exercent une intense pression sur l'ensemble des acteurs du système de santé britannique.

Au début du mois de septembre 2005, Barbara Clark, une infirmière âgée de 49 ans atteinte d'un grave cancer du sein et dont le fils de 11 ans est gravement malade, engage une procédure judiciaire à l'encontre du NHS, qu'elle accuse de violer son "droit à la vie" (article 2 de la convention européenne des droits de l'homme) en refusant de prendre en charge son traitement à l'Herceptine.

Une marche des femmes atteintes du cancer du sein, rassemblant plusieurs centaines de participantes, est organisée dès la semaine suivante jusqu'au perron de Downing Street en soutien au cas emblématique du Mme Clark, afin d'exiger la prise en charge immédiate de l'Herceptine par le NHS.

Parallèlement, les associations de malades accusent le Gouvernement d'incurie dans la gestion des procédures d'évaluation des médicaments ayant reçu leur AMM au Royaume Uni. En matière de cancer, 23 médicaments, dont l'Arimidex, l'Aromasin, le Fezmara ou encore l'Avastin attendent en effet, depuis plusieurs années, leurs recommandations d'usage de la part du NICE.

Cet organisme se retrouve accusé d'organiser le rationnement des soins pour le compte du Gouvernement en retardant sciemment la finalisation des évaluations. Le NICE se défend en arguant qu'il s'est récemment vu supprimer 5 millions d'euros de crédits, et a en conséquence dissous l'un de ses comités d'experts, entraînant le report d'un quart des dossiers en cours d'examen.

4/ Cédant à cette pression médiatique intense, le PCT dont relève Mme Clark décide d'accepter de financer son traitement, au regard des "circonstances particulières" de son cas, en dépit d'extension de l'AMM (puisque l'AEM n'est toujours pas saisie par Roche), et a fortiori, de recommandation émanant du NICE.

Naturellement, il est aussitôt clair qu'il sera impossible de résister à la pression pour que les centaines d'autres cas similaires fassent l'objet d'une prise en charge.

Patricia Hewitt, la ministre de la santé, annonce ainsi début octobre un dépistage précoce des formes HER2 du cancer du sein et une mise à disposition de l'Herceptine pour toutes les patientes pour lesquelles ce traitement serait indiqué, puis indique plus clairement fin octobre que les responsables de PCT ne doivent pas refuser de payer le traitement des patientes qui en feraient la demande cliniquement justifiée. Elle promet également qu'une procédure spéciale et plus rapide d'examen par le NICE sera mise en place pour l'Herceptine lorsque cet organisme sera saisi du dossier, après extension de l'AMM par l'AEM.

Toutefois, début novembre, un PCT refuse de financer le traitement d'une patiente sur le motif que le caractère positif du rapport coût / efficacité de ce traitement n'est pas confirmé, et que dans le cadre de ressources financières finies, l'organisme refuse de défavoriser tous ses autres patients au profit de ceux qui pourraient bénéficier d'un traitement à l'Herceptine. La patiente ayant immédiatement saisi la justice, le PCT admet néanmoins quelques jours plus tard, sous la pression médiatique (et sans doute les injonctions informelles du ministère de la santé), le bénéfice de "circonstances exceptionnelles" à cette patiente, et accepte de financer les soins.

Enfin, courant janvier 2006, c'est un troisième PCT qui refuse la prise en charge à une autre patiente. La procédure judiciaire engagée contre la décision négative du financeur se fonde sur son "irrationalité, et donc illégalité" et sur le l'article 2 de la CEDH. Elle va cette fois jusqu'à son terme.

Mi-février, le tribunal déboute la plaignante au motif que la décision du PCT n'était pas irrationnelle, et donc pas illégale, mais ne statue pas sur le moyen tiré de la CEDH. Le juge a toutefois bien pris soin de neutraliser sa décision en enjoignant au PCT de prendre en charge le traitement pendant la durée de l'instruction, puis en lui ordonnant de constituer la prise en charge jusqu'au rendu de l'appel introduit par la plaignante.

5/ Le laboratoire Roche n'a soumis son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché à l'Agence européenne du médicament que le 17 février dernier. Parallèlement, le NICE a engagé une procédure d'examen accéléré du dossier de ce médicament, afin d'être en mesure de publier ses recommandations dans la foulée de la décision de l'AEM, à l'horizon du mois d'août prochain. Techniquement, médiatiquement et politiquement, le dossier semble donc en voie de résorption.

6/ Cette affaire a été gérée de manière très différente d'en France, où, sur la base de l'alerte donnée par l'INCA, un panel *ad hoc* a rapidement décidé de pré-autoriser la prescription de l'Herceptine, sa très coûteuse prise en charge en milieu hospitalier étant extraite de la problématique de la tarification à l'activité par le biais d'un financement centralisé par la Sécurité Sociale.

Au contraire, la crise a pu atteindre une telle ampleur au Royaume Uni parce que le ministère de la santé n'a pas souhaité – probablement pour des considérations budgétaires - mettre en place un financement additionnel centralisé pour l'Herceptine (et en général les médicaments innovants). Tout en préconisant en affichage la prise en charge, il a transféré aux PCT l'obligation implicite d'acquitter les coûts considérables de ce traitement dans les limites de leur enveloppe budgétaire locale, ce qui impliquait pour eux de sacrifier d'autres patients - moins médiatiques.

Commentaires :

Plusieurs leçons doivent être tirées de cette affaire.

Des points de vue politique et médiatique, elle montre que la pression des malades – très probablement téléguidés par l'industrie pharmaceutique – dans ce type de cas est difficilement gérable par un système de régulation du médicament, lequel est pourtant censé statuer sur le rapport coût-efficacité des nouvelles thérapeutiques. La question fondamentale du prix de la vie d'un patient dans le cadre d'un système de santé à enveloppe budgétaire limitative est clairement posée, et n'a pas reçu de réponse, faute pour le politique de souhaiter en assumer la responsabilité.

Du point de vue technique, en l'absence de choix politique clair, la solution logique aurait été de mettre en place un financement centralisé et d'effectuer une pré-AMM. Culturellement attachés au respect des procédures et par ailleurs confrontés à la nécessité de maîtriser un budget du NHS en expansion rapide, les britanniques n'ont pas adopté cette approche, préférant *de facto* rationner les ressources allouées aux autres patients. Il ne fait pourtant aucun doute que ce type de situation se reproduira à brève échéance.

Le juge britannique s'est également défaussé de sa responsabilité en ordonnant la prise en charge du traitement jusqu'à l'épuisement des procédures engagées. Ceci ouvre en grand la porte à une contestation systématique des refus de prise en charge générant une juridiciarisation intégrale du système de santé, ainsi qu'à un consumérisme médical bafouant de manière outrancière l'analyse scientifique et faisant fi des limites aux ressources que les sociétés peuvent consacrer à la santé.

Du point de vue juridique, enfin, cette affaire va peut être connaître des développements jurisprudentiels au niveau européen si les procédures engagées sur le fondement de l'article 2 CEDH vont à leur terme.

La Cour jugera-t-elle que le fait, pour un système de santé national, de refuser ou de différer la prise en charge socialisée d'un médicament supposément plus efficace que les traitements existants, porte atteinte au "droit à la vie" d'un patient ? Les conséquences d'une réponse positive sur ce point seraient immenses :

- la socialisation des dépenses de santé deviendrait *de facto* une obligation conventionnelle dans le champ des Etats partie à la CEDH,
- la question de la responsabilité médicale des Etats parties prendrait par ailleurs une ampleur sans précédent,
- la régulation des dépenses de santé deviendrait enfin illusoire, du fait de l'affirmation d'un droit des patients à obtenir de leur pays la mise à disposition gratuite et inconditionnelle des traitements les plus coûteux.



LE CONSEILLER
SOCIAL



AMBASSADE DE FRANCE AU
ROYAUME UNI

(Script)

TELEGRAMME

Date : 20/04/2006

Objet : Médicaments innovants : la justice britannique laisse les décideurs seuls face à leurs responsabilités.

Référence : TD Londres 06/335 "*La crise de l'Herceptine met sous tension le système de régulation britannique du médicament*" et 06/365 "*La question des relations entre les associations de malades et les compagnies pharmaceutiques se repose au Royaume Uni*".

Résumé : Les suites juridictionnelles de l'affaire de l'Herceptine réaffirment le principe de non discrimination des patients. Au niveau d'une autorité locale de santé, un médicament innovant doit donc être distribué à tous les patients ou à aucun d'entre eux. Cette décision replace le système britannique de régulation du médicament dans une délicate actualité, et met les décideurs du système de santé national face à leurs responsabilités ultimes.

Le cas de l'Herceptine, un médicament élaboré par Roche et obtenant des résultats exceptionnels en matière de traitement des récurrences métastatiques du cancer du sein HER-2 à un stade précoce, continue d'impacter en profondeur le système britannique de régulation du médicament.

1/ Comme indiqué dans les télégrammes cités en référence, certains financeurs locaux de soins (les Primary Care Trusts, PCT) ont accepté de prendre en charge l'Herceptine, médicament à ce stade non-autorisé par l'agence européenne du médicament, que pour des cas individuels caractérisés par des "*circonstances exceptionnelles*". La ministre de la santé, Patricia Hewitt, avait quant à elle enjoint aux PCT de ne pas refuser la prise en charge "*au regard de considérations uniquement financières*".

Certaines patientes qui s'étaient vues refuser l'accès à ce médicament ont porté l'affaire en justice. Saisie en première instance, la High Court de Londres avait estimé - sur des considérations de droit interne - que le refus de financement de la part d'un PCT n'était pas "irrationnel", et donc pas "illégal", au regard de leur mission légale d'équilibrer leurs comptes dans le cadre d'un budget limitatif.

La Court of Appeal, qui est la dernière juridiction nationale avant une éventuelle cassation par la Chambre des Lords, vient de casser la décision du juge de première instance en estimant, au contraire, que la décision du PCT était en réalité "*irrationnelle, et donc illégale*". Pour la Cour, en effet, il n'y a "*aucune base rationnelle à préférer un patient plutôt qu'un autre*" dans une situation pathologique identique, dans la mesure où "*une telle politique n'est pas susceptible d'être expliquée rationnellement, et donc d'être comprise*". En

conséquence, elle ordonne au PCT impliqué de financer le traitement de la patiente qui était en justice ainsi que celui de l'ensemble des autres patientes concernées.

2/ Ce qui pourrait passer pour un jugement favorable aux malades et condamnant *a contrario* la régulation budgétaire exercée par les PCT se révèle à l'analyse sous un jour beaucoup plus contrasté.

Alors que l'avocat de la plaignante considère que cette décision signe l'arrêt mort de la "lotterie du code postal" ("Postcode Lottery", expression qui symbolise en Angleterre les inégalités d'accès aux soins sur le territoire), il semble bien que c'est justement le contraire qui va se produire.

En effet, la Cour pose le principe, en filigrane de sa décision, qu'il n'est aucunement illégal pour un PCT de refuser de prendre en charge un traitement. Toutefois, sa décision doit s'appliquer de manière identique pour tous les patients dont le médecin estime que le médicament est nécessaire, alors même qu'il n'a pas reçu son autorisation de mise sur le marché, et a fortiori pas l'avis du National Institute for Clinical Experience (NICE, dont la décision, prise sur la base d'une comparaison entre l'apport thérapeutique et le coût d'un nouveau médicament, déclenche en pratique la prise en charge par le NHS).

Or, l'Herceptine n'est qu'un médicament innovant non homologué parmi d'autres. Actuellement, seulement pour ce qui concerne le cancer, une vingtaine de traitements sont en cours d'évaluation par le NICE. Cette procédure dure généralement plusieurs années. Certains PCT choisissent donc de prendre en charge certains patients sur la base des circonstances exceptionnelles.

3/ Suite à cette décision de justice, les PCT devront prendre en charge les médicaments non approuvés par le NICE soit pour tous les patients, ou au contraire pour aucun d'entre eux.

Dans le contexte budgétaire actuel, alors que les restructurations destinées à juguler le déficit du NHS se succèdent, la réponse pourrait donc être systématiquement : aucun.

Les implications budgétaires, au plan global, sont en effet colossales. A lui seul, le coût annuel de l'Herceptine est de l'ordre de 30 000€ par patient traité, alors même que ce médicament n'a fait l'objet d'aucune évaluation contradictoire et que, sur la base des seuls tests préliminaires de Roche, le taux de survie des patients demeure limité (17% contre 9% sans prise de ce médicament). Pour 5 000 cas pris en charge pour ce seul médicament, la facture s'élèverait donc à 250M d'euros. Ce montant est à rapprocher du déficit annuel 2005 du NHS, qui est de 1 milliard d'euros.

Mais ces implications budgétaires sont sans doute, relativement, encore plus importantes au plan local. Il existe en effet 303 PCT, ces organisations publiques acheteuses des soins pour le territoire et la population dont elles ont la charge. Leur taille est faible et leur budget est limitatif. Ces organisations font donc en permanence face à des arbitrages difficiles, consistant à décider qui soigner, et pour quel coût.

Dès lors, si elles ont dans leur circonscription trop de cas de malades qui se voient prescrire un médicament innovant non homologué et qu'elles décident de prendre en charge tous ces cas, leur budget est lourdement impacté. Prendre en charge les médicaments innovants non homologués revient en conséquence, dans ce contexte, à priver d'autres patients affectés d'autres pathologies. Là se situe, clairement, le cœur du dilemme dans le cadre d'un système de santé à enveloppe fixe. Dans la mesure où le coût des traitements innovants est

élevé, le fait de choisir de ne pas le financer permet de soigner plus de patients affectés de pathologies moins lourdes.

4/ La responsabilité de "choisir les patients" est extrêmement lourde à exercer. Au niveau d'un simple gestionnaire, devoir choisir de laisser mourir un patient faute d'accepter de financer le traitement coûteux qui pourra potentiellement le sauver est une tâche impossible. Il est en tout cas douteux qu'elle puisse être assumée sans directives claires de la part du ministre de la santé, voire en fait de la loi elle-même. C'est en effet la loi qui impose aux PCT d'équilibrer leurs comptes. Elle devrait être au moins indicative en matière de choix à effectuer pour atteindre ce résultat.

La question juridique qui est posée au travers de l'affaire de l'Herceptine va donc beaucoup plus loin que la seule régulation du médicament. Elle pose une question éthique fondamentale, au même titre que la loi relative au "droit à mourir" récemment examinée par le parlement britannique.

Faute d'avoir tranché cette question, aucune véritable régulation du médicament ne pourra être crédible, pas du moins tant que la procédure d'évaluation du rapport coût – efficacité des médicaments par le NICE sera considérée comme trop longue par les patients.

L'affaire de l'Herceptine renvoie donc les politiques britanniques à leurs responsabilités.

Annexe 3 : Description du crédit impôt recherche britannique

a) Principales caractéristiques

- Majoration de la déduction des dépenses de R&D du calcul de l'impôt sur les sociétés
- Deux régimes : PME¹⁰⁹ et « grandes entreprises »
- Taux de majoration fixe (système « en volume ») mais différent selon les régimes
- Possibilité pour les PME en pertes d'opter pour un remboursement au lieu d'une déduction fiscale
- Un minimum de dépenses de 10 000 £
- Pas de plafonnement ni de limitation dans le temps des économies fiscales

b) Comparaison du régime pour les PME et pour les grandes entreprises.

	PME	Grandes Entreprises
Taux de majoration ¹¹⁰	175%	130%
Taux d'impôt sur les sociétés ¹¹¹	22%	28%
Taux effectif du crédit impôt recherche	16,5%	8,4%
Crédit remboursable	Sociétés déficitaires Maximum de 24% des dépenses éligibles	Non proposée
R&D sous-traitée	Eligible	Sous conditions
Recherche confiée aux universités	non-éligible	éligible
Projets bénéficiant d'aides publiques	Taux 130% sur le montant non subventionné	Pas d'impact
Propriété intellectuelle	Obligatoire	Eventuelle

c) Points particuliers

- *Les relations de sous traitance:*

	En situation de sous-traitant	En situation de donneur d'ordre
PME	- en principe, non éligible - possibilité de bénéficier du régime grande entreprise sous des conditions très restrictives : le donneur d'ordre doit être une grande entreprise et la propriété intellectuelle doit revenir à la PME sous-traitante	- éligible, mais l'assiette est réduite à 65% des paiements réalisés auprès du sous-traitant
Grande Entreprise	- non éligible, sauf si le donneur d'ordre est une grande entreprise	- non éligible, sauf « qualified bodies » (NHS, universités, fondations, sociétés de personnes)

- *Crédit remboursable :*

Les PME qui réalisent des pertes peuvent choisir, plutôt que de bénéficier d'une économie fiscale, le versement d'un crédit qui peut représenter jusqu'à 24% des dépenses de R&D.

¹⁰⁹ En référence à la définition de la commission européenne, une PME est une entreprise de moins de 250 salariés et dont le CA est inférieur à 50 M€ ou le total du bilan inférieur à 43 M€. Une PME dont plus de 25% du capital est détenue par un grand groupe entre dans le cadre du régime « grande entreprise ».

¹¹⁰ Après augmentation des taux décidée dans le budget 2007

¹¹¹ Le relèvement de 19% à 22% du taux de l'impôt sur les sociétés est prévu sur une période de 3 ans. Le taux de l'impôt sur les grandes sociétés a été ramené de 30% à 28%

Annexe 4 : Les 25 premiers investisseurs en R&D au Royaume-Uni

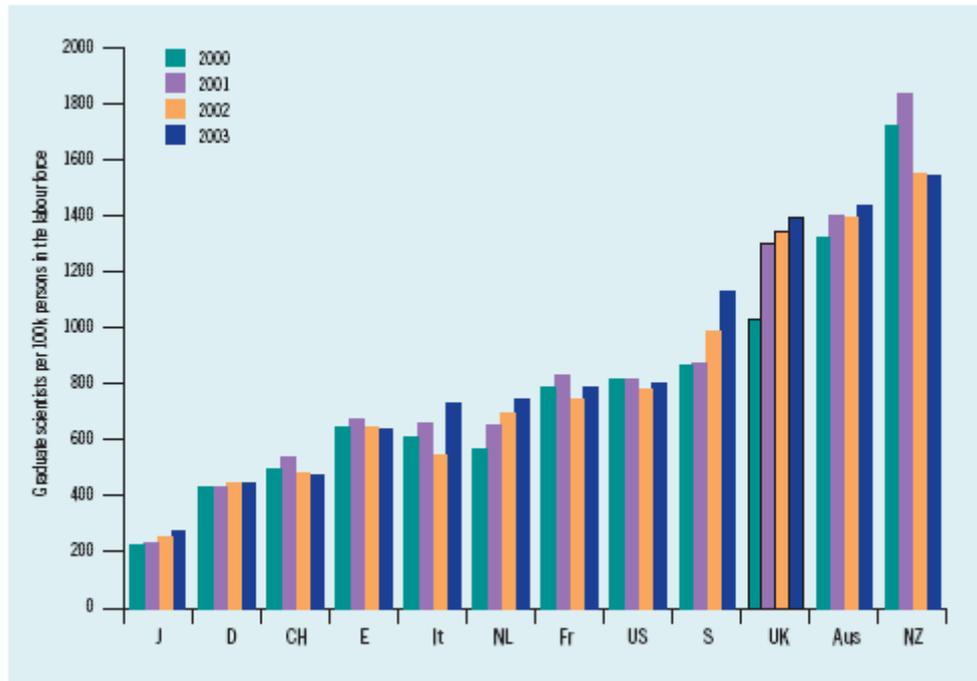
Rank 2006	Company	Rank 2003	R&D £1bn	R&D Growth (1yr)	Sector
1.	GlaxoSmithKline	1	£3.14bn	10%	Pharmaceuticals
2.	AstraZeneca	2	£1.97bn	-11%	Pharmaceuticals
3.	BAE Systems	4	£1.45bn	31%	Aerospace
4.	BT	7	£0.73bn	39%	Fixed Line Telecoms
5.	Ford**	3	£0.69bn	-10%	Automotive
6.	Unilever	5	£0.65bn	-8%	Food Producers
7.	Rolls Royce	9	£0.35bn	25%	Aerospace
8.	Pfizer**	6	£0.35bn	-41%*	Pharmaceuticals
9.	Airbus**	_a	£0.34bn	-1%	Aerospace
10.	Royal Dutch Shell	10	£0.34bn	6%	Oil & gas
11.	Royal Bank of Scotland	_b	£0.33bn	9%	Banks
12.	BP	11	£0.29bn	14%	Oil & gas
13.	HSBC	_b	£0.24bn	34%	Banks
14.	Land Rover**	_a	£0.23bn	2%	Automotive
15.	Vodafone	15	£0.21bn	-6%	Mobile Telecoms
16.	Marconi (now Telent)	8	£0.19bn	-6%	Technology hardware
17.	Shire	18	£0.17bn	49%	Pharmaceuticals
18.	ICI	16	£0.15bn	0%	Chemicals
19.	Smiths	19	£0.14bn	5%	Aerospace
20.	Eli Lilly**	21	£0.14bn	-5%	Pharmaceuticals
21.	Royal & Sun Alliance	_b	£0.12bn	4%	Non life insurance
22.	Reuters	13	£0.12bn	-5%	Media
23.	Tesco	_b	£0.12bn	35%	Food & drug retail
24.	Invensys	12	£0.11bn	-11%	Electronics
25.	Reed Elsevier	_b	£0.1bn	-7%	Media

Source : The 2006 R&D scoreboard , DTI

Annexe 5 : Indicateurs de compétitivité de l'Industrie Britannique

Graphe 1 : Comparaison du nombre de diplômés en sciences de la vie

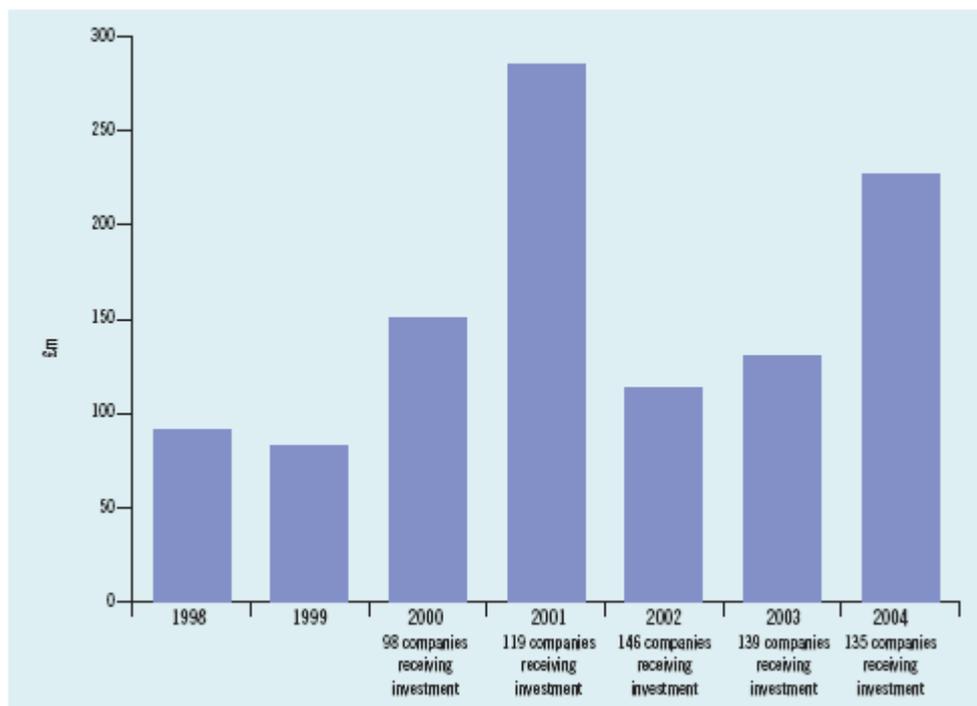
Chart a: Number of graduate scientists per 100,000 persons in the labour force 24-34 years of age (2000-2003)



Sources: Data on the number of graduates taken from OECD Education Database.
 Labour force figures taken from OECD Labour Force Statistics Database

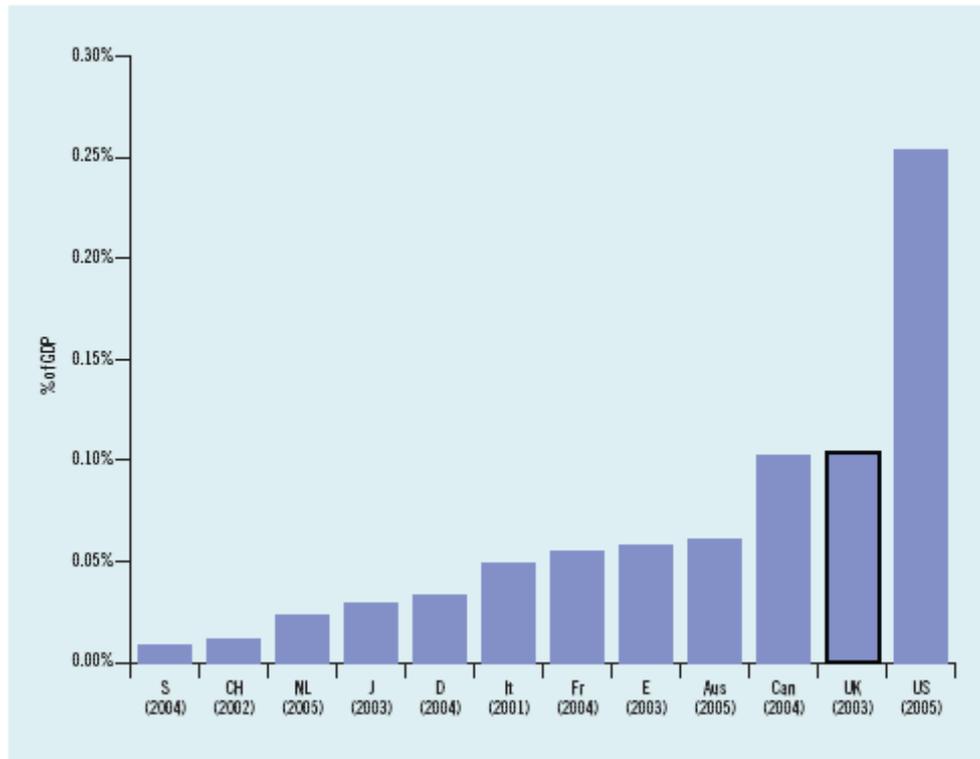
Graphe 2 : Investissement en capital risque sur le secteur pharmaceutique

Chart: Venture capital (and buy-outs) investment in UK in pharmaceuticals by BVCA members



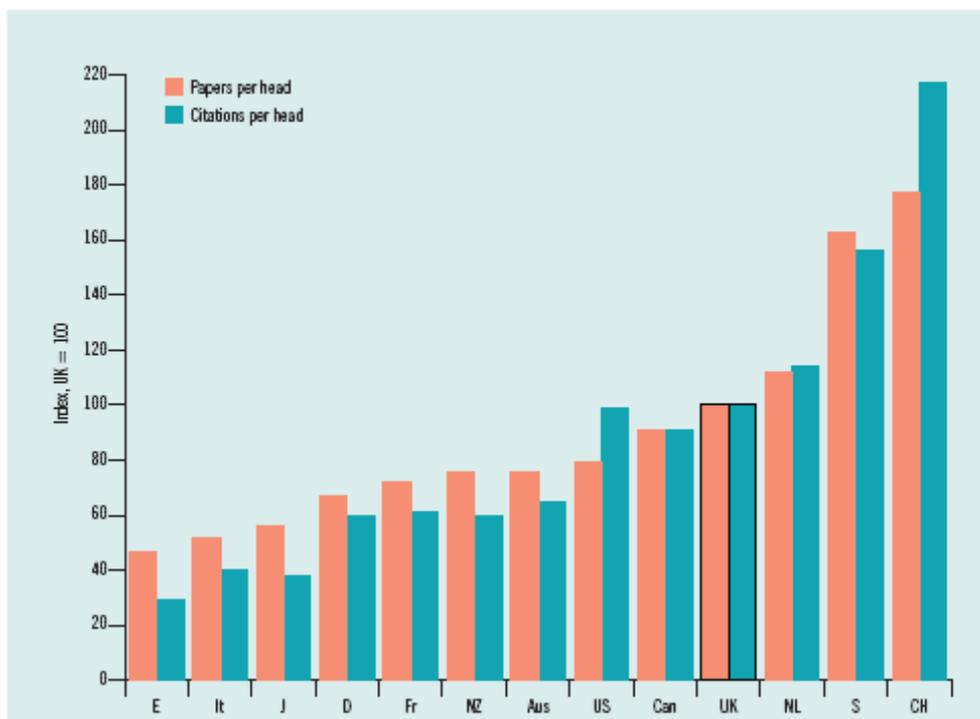
Graphe 3 : Dépenses publiques en R&D sur le secteur des sciences de la vie

Chart: Health R&D in government budget (GBAORD)⁽¹⁾ as a percentage of GDP, 2005



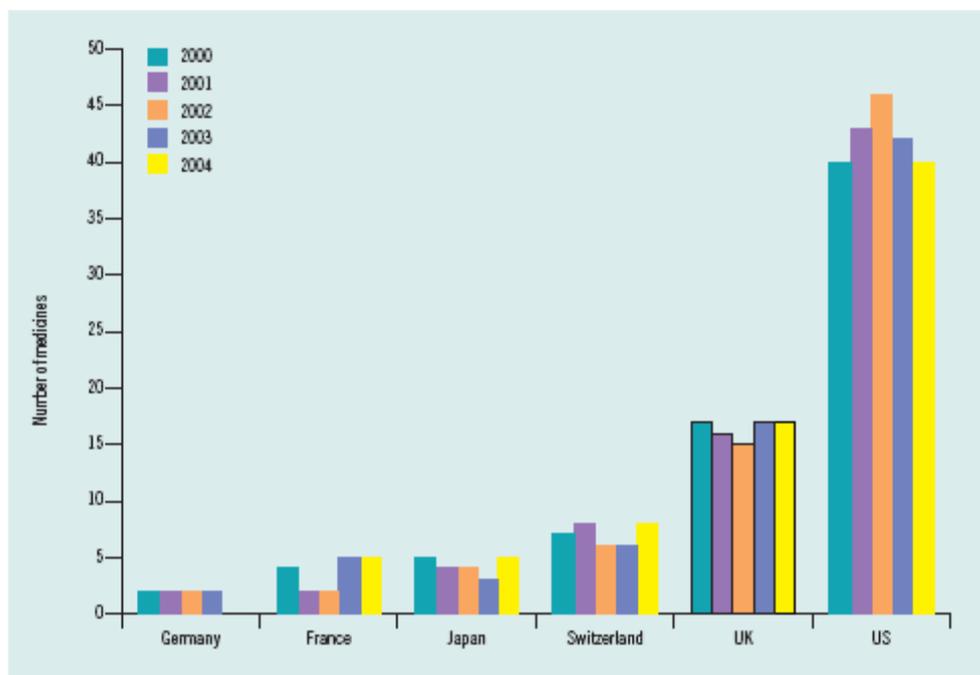
Graphe 4 : Citations scientifiques ramené à la population

Chart: Scientific research paper citations and scientific research papers per head of population 1994-2003



Graphe 5 : Origine des principaux médicaments mondiaux

Chart: National origins of leading 75 global medicines – 2000–2004



Graphe 6 : Evolution de la valeur ajoutée

Table: Pharmaceutical Industry Valued Added

In millions of US\$										
	1980	1985	1990	1995	1998	1999	2000	2001	2002	
Canada	444	906	1,892	1,761	1,234	1,531	1,766	2,228		
France	2,884	2,517	5,841	9,305	8,982	9,261	8,397	9,065	9,678	
Italy	2,658	2,645	7,257	5,763	6,717	7,788	6,706	7,035	7,609	
Netherlands	452	549	696	1,647	1,324	1,438	1,435	1,369	1,179	
Spain	1,169	913	2,828	2,964	2,562	2,589	2,403	2,748	2,768	
Sweden	407	451	1,182	2,251	2,537	3,011	2,772	2,865	3,668	
United Kingdom	2,514	2,344	5,831	6,902	7,963	8,372	8,204	9,172	9,456	
Japan	7,418	9,483	21,060	34,759	23,754	30,953	31,053	29,086	28,539	
United States	8,835	16,130	27,477	43,441	52,812	58,807	64,122			
Germany	0	0	0	10,420	8,860	9,361	8,283	8,970		

Source: OECD STAN database

JAPON

1. Situation du secteur pharmaceutique (CA, poids dans l'économie nationale, structuration du marché, atouts et difficultés du secteur)

Le Japon est le deuxième marché pharmaceutique mondial avec un chiffre d'affaires d'environ 63 Mrd USD en 2006 et 10% de part de marché mondial, derrière les Etats-Unis et devant l'Allemagne (annexe 1).

Son taux de croissance reste toutefois relativement faible par rapport aux autres principaux pays. Sa part de marché était de près de 16% en 1997 et 13,7% en 2001 (annexe 1).

En 2004, l'ensemble des dépenses de santé au Japon atteignaient 32 000 Mds yens (+ 2% par rapport à 2003) et représentaient 8,89% du PIB (8,11% en 2000). Cette part croît modestement mais régulièrement chaque année (entre 1 et 2% depuis 2000), du fait notamment de l'importance du vieillissement de la population (22% des Japonais ont plus de 65 ans en 2005). La part des médicaments représente entre 21% et 22% des dépenses de santé, après avoir atteint près de 30% en 1991 (voir tableau annexe 2).

Relativement protégé pendant de longues années et dynamique, le marché japonais de la pharmacie a permis à de nombreuses entreprises de prospérer. On compte ainsi un millier de laboratoires à l'heure actuelle dont près de 500 pour les produits éthiques (sous ordonnance). Seulement une dizaine d'entre eux dégagent un chiffre d'affaires annuel supérieur à 2 Mrd Euro.

Le secteur emploie environ 200 000 personnes, dont 120 000 pour les 70 premières entreprises (soit 60% de l'effectif total).

Ce contexte, aux dires des professionnels, n'a pas favorisé les regroupements entre sociétés (Takeda, numéro 1 au Japon en chiffre d'affaire, n'est que le 13^{ème} mondial) ni les investissements importants en R&D. La situation handicape maintenant une industrie où les besoins en nouvelles molécules pharmaceutiques, indispensables pour assurer la croissance du secteur, impliquent des dépenses de longue durée de plusieurs centaines de millions d'Euros. Les entreprises consacrent en moyenne 10% de leur CA à la R&D (13 ou 14% pour les 10 premières).

Sur la période 1996/2000, 75% des nouveaux produits enregistrés au Japon (97 sur 129) étaient d'origine étrangère. Sur la période 2001/2005, ce taux est resté le même (66 sur 89 molécules).

Quant aux nouvelles molécules en cours d'essais cliniques au Japon, en 2006, elles ne représentaient que 349 produits (contre 450 en Allemagne ou en France), soit 40% de moins qu'en 1996.

En ce qui concerne l'évolution de l'offre, plus de 60% des médicaments disponibles ont été mis sur le marché avant 1994, et seulement 20% après 2000 (contre, respectivement 30,2% et 28,6% en France et 30% et 24,3% aux Etats-Unis). D'autre part, 25% des nouvelles molécules commercialisées dans les principaux pays ne sont pas encore enregistrées au Japon, pays qui n'est le premier lieu de mise sur le marché que pour 7% des médicaments (23% en Allemagne, 7% en France).

Enfin, les délais de mise sur le marché sont particulièrement longs et coûteux au Japon, où seulement 10% des nouveaux produits en 2006 ont été approuvés en moins d'un an. Il a fallu compter 22 mois en moyenne au cours des 3 précédentes années. Les entreprises du secteur se plaignent du coût élevé que cela implique et de la qualité moyenne des essais. Le gouvernement japonais, conscient de ces difficultés, veut mettre en place un système plus efficace. Il envisage notamment de faciliter les procédures d'homologation en acceptant des résultats de tests cliniques menés dans d'autres pays

d'Asie (Corée, Chine, Taiwan).

2. Modalités de fixation des prix des médicaments dans le pays

Au Japon, le prix des médicaments inscrits à la NHI (la National Health Insurance, qui regroupe environ 13000 dénominations, hors OTC) est fixé par le ministre de la santé, après avoir reçu les conclusions d'un comité médical, le Central Social Insurance Medical Council, ou Chui kyo, composé d'une quinzaine de membres. En règle générale, le ministre suit les avis du Chui kyo.

Quatre réunions par an sont organisées pour l'examen des nouveaux médicaments, et deux pour les génériques. La décision intervient, en général, dans les 60 jours après l'autorisation de mise sur le marché.

Les participants au Chui kyo sont repartis en trois sous-comités :

1. Comité des participants au système d'assurance,
(Organismes payeurs et partenaires sociaux de la sécurité sociale, syndicats et patronat assurés, employeurs)
2. Comité des professionnels de la santé,
(Représentants des associations des médecins / dentistes / pharmaciens,...)
3. Comité d'utilité publique (experts, professeurs, société civile),

Les activités du Chui kyo s'étendent aux études pour la modification de la grille de tarification des actes médicaux, aux bases de calcul du prix du médicament, aux lignes directrices en matière de soins et aux critères d'utilisation. Le Chui kyo intervient également pour toutes les dépenses du domaine de la santé (dispositifs médicaux, honoraires, services...).

Plus précisément, dans la pratique (voir le schéma de fixation des prix en annexe 4), le Chui kyo est la dernière étape d'un processus de 2 mois qui commence par une rencontre entre les fabricants concernés et la Division des Affaires Economiques du ministère de la Santé (cette réunion peut également être initiée juste avant l'autorisation de mise sur le marché). Ensuite, une 2^{ème} réunion, en interne cette fois-ci, a lieu à la Division « Medical Economics » du ministère. A ce stade, une fourchette restreinte de prix est déjà fixée.

Le dossier est ensuite passé à la DPO (Drug Pricing Organization), agence publique d'une dizaine de membres (experts indépendants et professionnels du secteur de la santé). Si aucun problème n'apparaît à ce stade, le prix est soumis au Chui kyo (et accepté la plupart du temps).

Le Chui kyo a défini récemment ses critères prioritaires, lors de l'examen des médicaments, pour la détermination du prix de remboursement. Il attribue un certain nombre de « bonus » en fonction du caractère innovant du médicament (plus grande efficacité et sécurité, nouveau mécanisme, amélioration du traitement,...) et de son utilité, de même qu'il favorisera les médicaments pour les maladies orphelines et pour la pédiatrie (dosages spécifiques pour enfants, nouveaux médicaments,..).

Les révisions périodiques (en principe tous les 2 ans) menées par le Chui kyo visent à réduire la différence entre le prix des médicaments résultant de négociations directes entre fabricants et grossistes et le prix fixé dans la NHI.

Des comparaisons sont notamment effectuées avec les prix à l'étranger (la France fait partie des 4 pays retenus), avec des médicaments à l'efficacité et aux spécifications comparables, et, éventuellement, en calculant le coût de production (lorsqu'il n'y a pas de médicaments comparables). Les modifications de tarifs interviennent aussi en cas d'existence d'un médicament générique.

3. Part des dépenses de médicaments au sein des dépenses d'assurance maladie et évolution sur cinq ans

Les dépenses de santé au Japon (voir tableau en annexe 2 des dépenses de santé, des dépenses en médicaments et du ratio entre eux) croissent régulièrement. Elles sont ainsi passées de 30,4 Mds yens en 2000 à 32,1 Mds yens en 2004. Pour les médicaments, on peut noter une hausse régulière des dépenses depuis 1998 (de 6 000 Mds yens à 6 900 Mds yens en 2004) contenue seulement en partie par les réductions du prix des médicaments, qui intervient tous les 2 ans (une moyenne de - 9,7% en 1998 , - 7% en 2000, - 6,3% en 2002, -4,2% en 2004 et - 6,7% en 2006).

4. Evolution des dépenses de promotion des médicaments engagées par les laboratoires pharmaceutiques sur les cinq dernières années et règles applicables en la matière

Il n'y a pas au Japon d'imposition particulière sur les dépenses de promotion des médicaments.

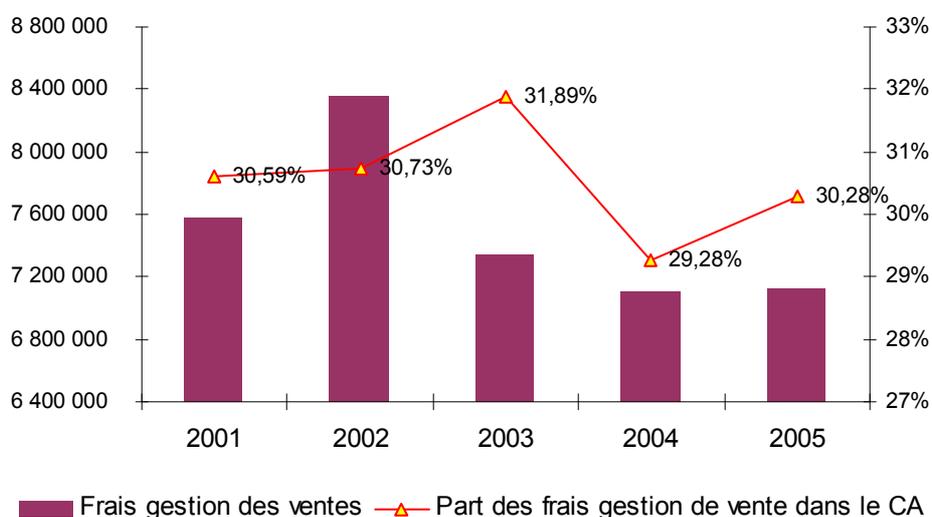
Il faut savoir toutefois que toute publicité directe au consommateur pour les produits éthiques est interdite. De même, les médicaments en fin de brevets ne peuvent être promus.

Par ailleurs, le Japon dispose d'un nombre important de visiteurs médicaux (50 000 pour 300 000 médecins, contre 90 000 VM aux Etats-Unis par exemple pour 1000 000 médecins, soit une proportion presque double).

Il n'existe pas de données mesurant spécifiquement le montant des dépenses de promotion des médicaments. A défaut de telles informations, le Ministère de la Santé et du Travail japonais (MHLW) publie chaque année une étude relative à l'industrie pharmaceutique dans laquelle l'organisme évalue les frais de « gestion des ventes ». Ces frais incluent notamment :

- les dépenses directement liées aux activités de ventes y compris la publicité et les commissions à la vente,
- les frais de gestion courante y compris salaires, loyers, frais de transport des marchandises, frais de consommation d'énergie.

Ces données ne dissocient malheureusement pas les frais liés aux activités de promotion à ceux de gestion courante. Selon ces données, le ratio frais de gestion des ventes / chiffre d'affaires a été évalué à plus de 30% en 2005.



5. Mécanismes de maîtrise des dépenses de médicament, réformes éventuelles

Outre la révision à la baisse, tous les deux ans, du prix des médicaments (le principe d'une révision tous les ans serait même en cours d'étude), plusieurs autres mesures concernent le médicament, directement ou indirectement :

- développement des génériques : actuellement, ils représentent 5% du CA des médicaments et 17% des volumes. L'objectif du gouvernement est d'atteindre respectivement 10% et 30% en 2012 ;
- élaboration de protocoles de traitement remboursés à un « flat rate » (dénommé DPC, pour diagnosis procedure combination, DRG en Europe) pour certaines maladies (cancer, arthrose,...), déjà mis en place dans 80 hôpitaux. La généralisation de cette méthode, à l'avenir, au traitement de maladies classiques pourrait permettre aux hôpitaux à réduire la part de leur budget consacrée aux médicaments ;
- forte réduction du nombre de lits d'hôpitaux dédiés à la convalescence. Il en existe actuellement 350 000 (sur un total de 1,6 million de lits d'hôpitaux, soit 1300 lits pour 100 000 habitants). Ce nombre devrait passer à 150 000 d'ici à 2011. Le Japon est encore très peu doté en maisons de retraite ou résidences médicalisées.

6. Impact d'éventuelles réformes de maîtrise des dépenses sur le secteur de l'industrie pharmaceutique

7. Taxation de l'industrie du médicament et évolution au cours des cinq dernières années
Il n'existe pas de mesures fiscales destinées spécifiquement à l'industrie pharmaceutique.

8. Mesures fiscales visant à favoriser la recherche dans le secteur (amortissement accéléré, crédit d'impôt, avantages pour les chercheurs)

Il existe cependant une mesure destinée à déduire les frais sur les activités de recherches (« diagnostics ») qui sont effectuées en collaboration (ou dont l'activité de recherche est mandatée) avec les centres de recherche publics ou établissements universitaires publics sur des médicaments pour les maladies orphelines (y compris certains vaccins) : déduction de 12% de ces frais sur l'impôt sur les sociétés.

9. Mesures prises pour développer le secteur de l'industrie pharmaceutique

Dans le cadre du développement de l'économie du savoir et de la technologie au Japon, le secteur de l'industrie pharmaceutique est concernée dans plusieurs domaines, notamment ceux de la recherche clinique, des biotechnologies et nanotechnologies. Les ministères de la Sciences (Mext), de la santé (MHLW) et de l'Economie (Meti) ont ainsi dressé une feuille de route pour la période 2007/2010 (voir annexes 5) qui prévoit entre autres des budgets prioritaires, une dynamisation de la R&D, des tests cliniques, la promotion de pôles de compétitivités (clusters) et l'encouragement de jeunes pousses.

Le Japon parie, par ailleurs, sur des recherches de pointe pour se développer, notamment dans les domaines de la thérapie génétique et de la médecine régénératrice.

10. Législation applicable en matière de propriété intellectuelle

En matière de propriété intellectuelle au sens large, le Japon s'est fixé des orientations en 2002, pour une période de 7 ans, afin de renforcer la protection et l'exploitation de la PI, ainsi que de favoriser la diffusion de ses contenus audiovisuels.

Dans le domaine pharmaceutique, la durée des brevets est passée en 2006 de 6 à 8 ans, prolongés d'1 an à 1 an et demi pour l'examen de génériques.

11. Jugement sur l'attractivité globale du pays pour l'industrie pharmaceutique, notamment par rapport à la France

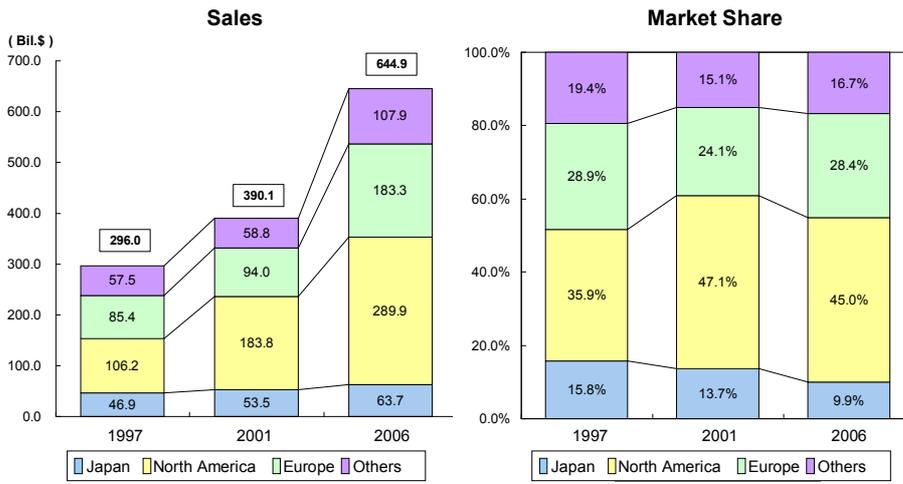
Portée par un marché intérieure solvable, vaste et où la demande est forte, l'industrie pharmaceutique japonaise devrait continuer à se développer de manière satisfaisante, au prix toutefois d'une réorganisation commerciale qui semble inévitable (réduction du nombre d'entreprises, croissance externe des principaux leaders locaux, efforts sur la R&D) et d'une amélioration indispensable des conditions d'enregistrement des médicaments (coûts et délais).

ANNEXES JAPON

“Challenge of Japanese Pharmaceutical Industry and Government & Industry Policy Dialogue”

Annexe 1

World Pharmaceutical Market 

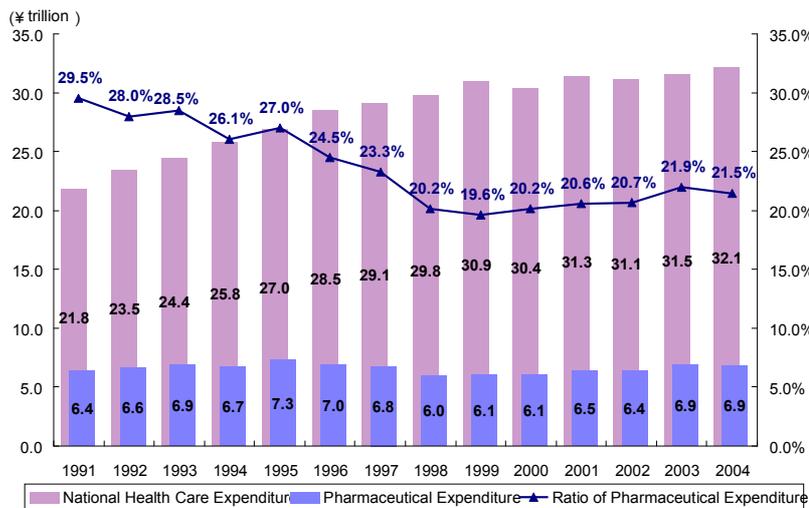


Source: IMS World Review (All rights reserved)

1

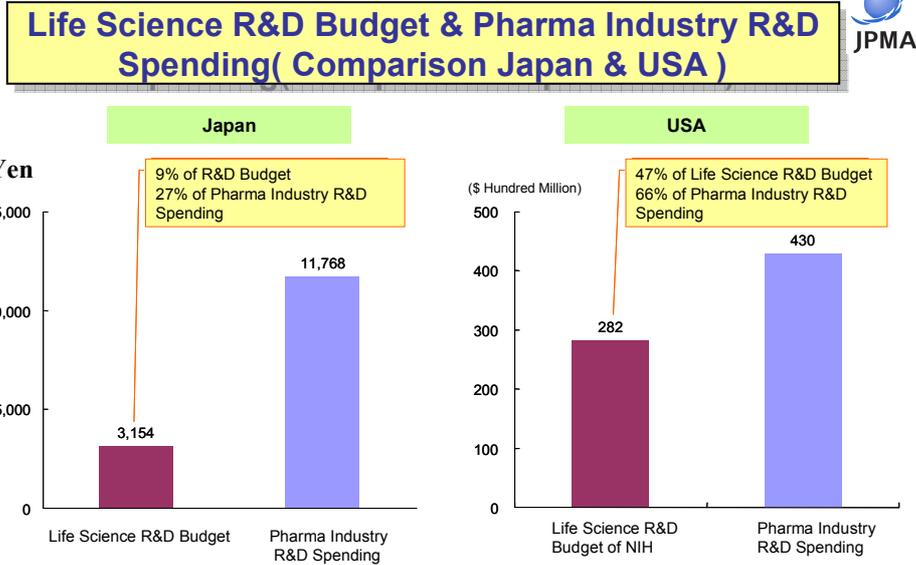
Annexe 2

Healthcare Expenditures & Drug Expenditures 



4

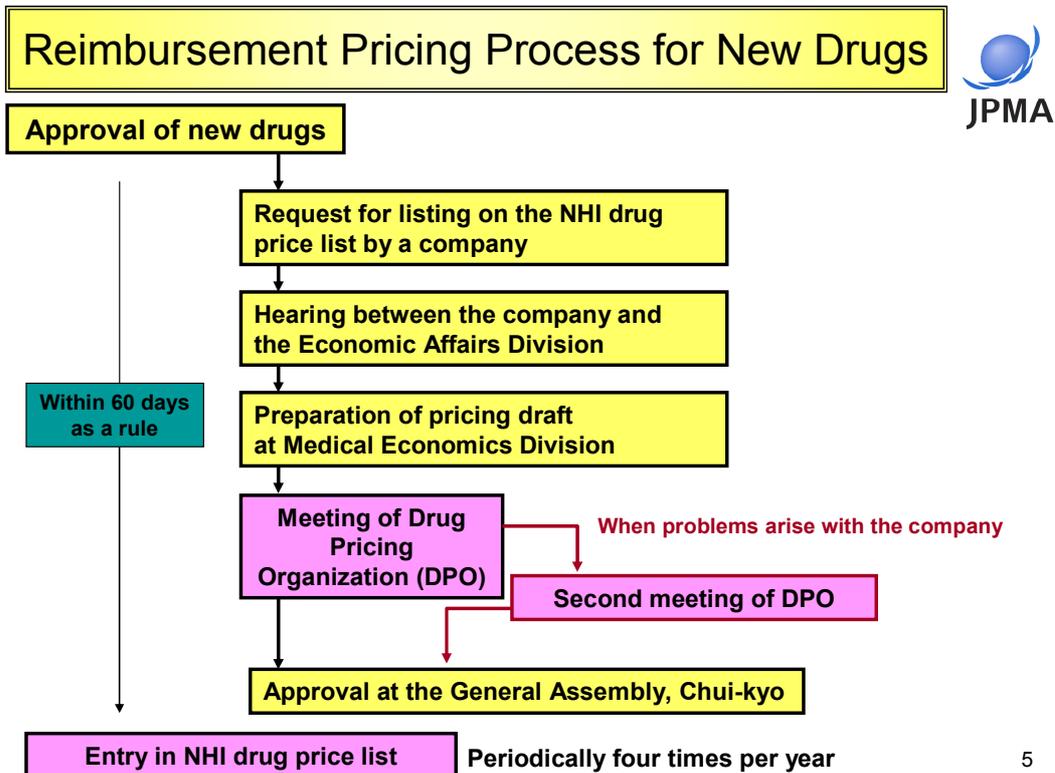
Annexe 3



7

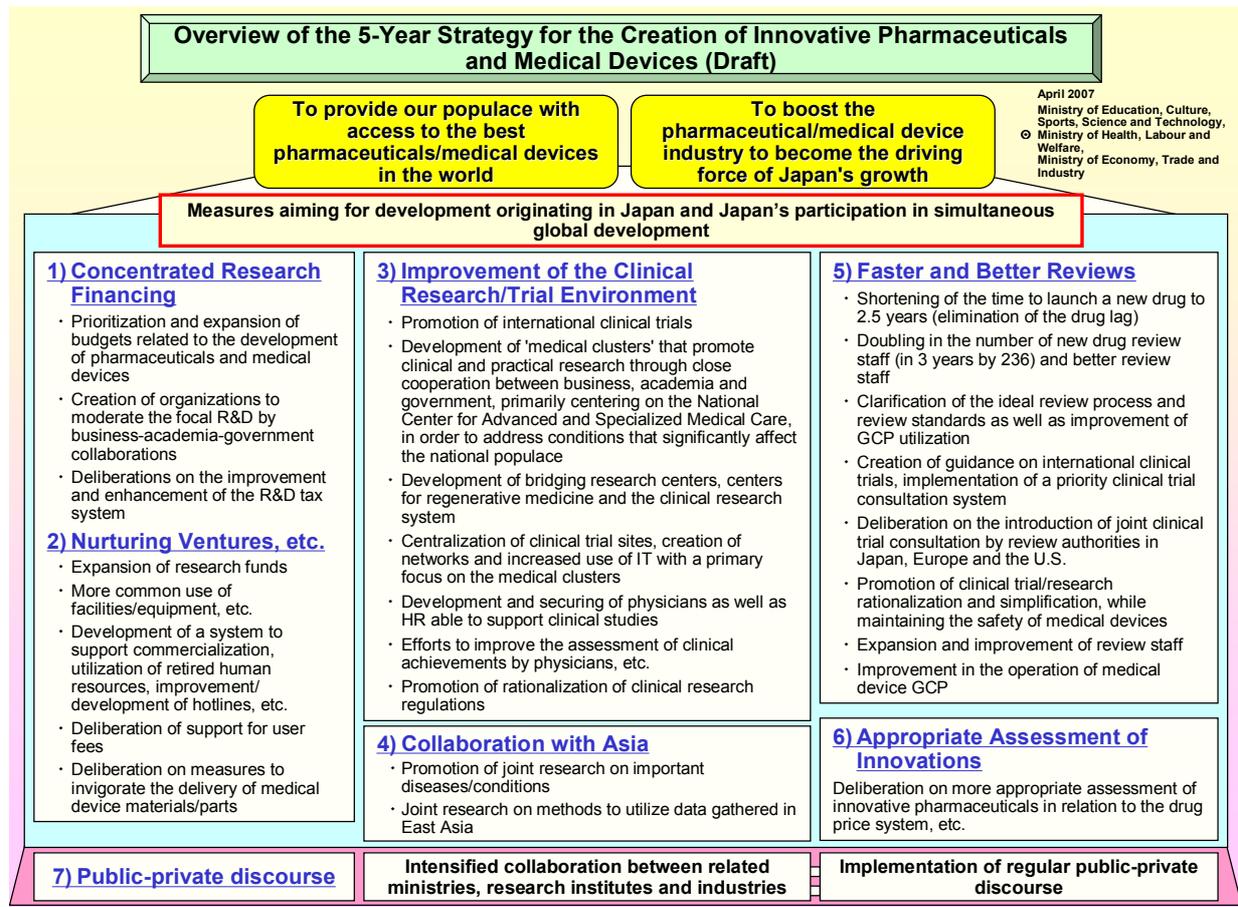
“Outline of the Drug Price System in Japan”

Annexe 4

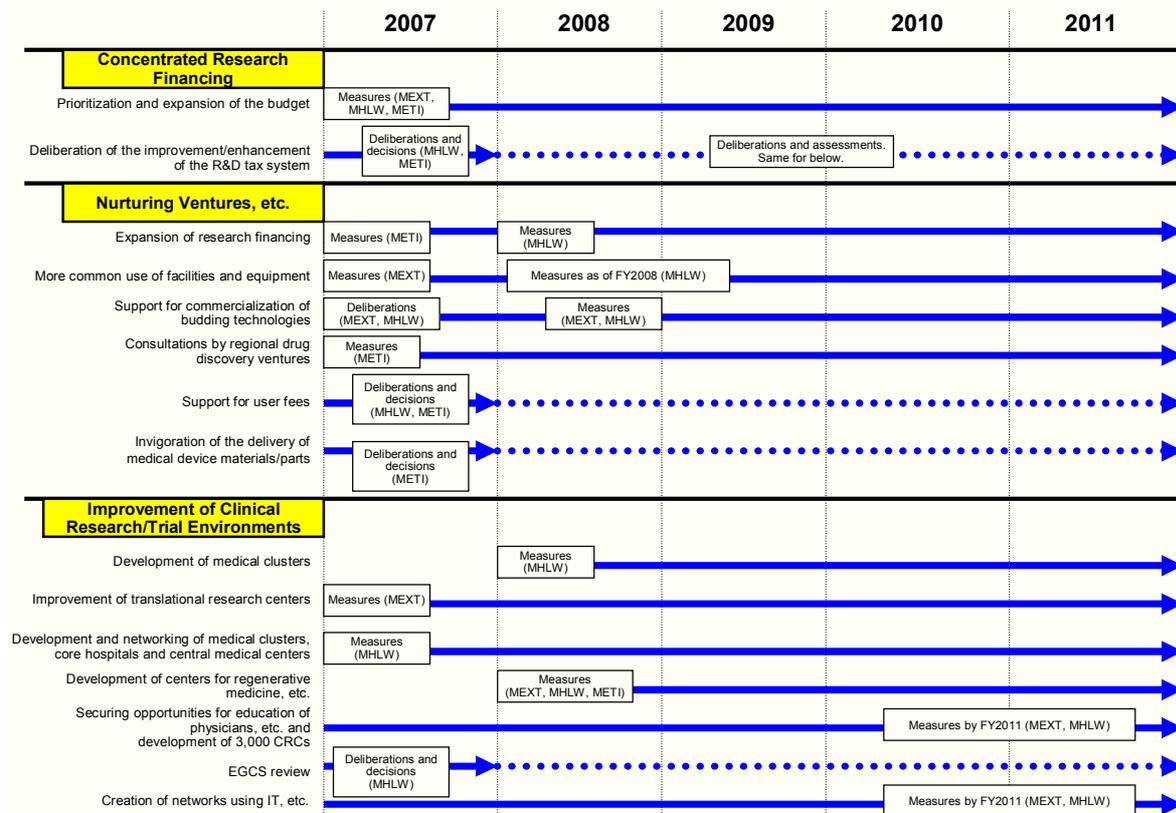


5

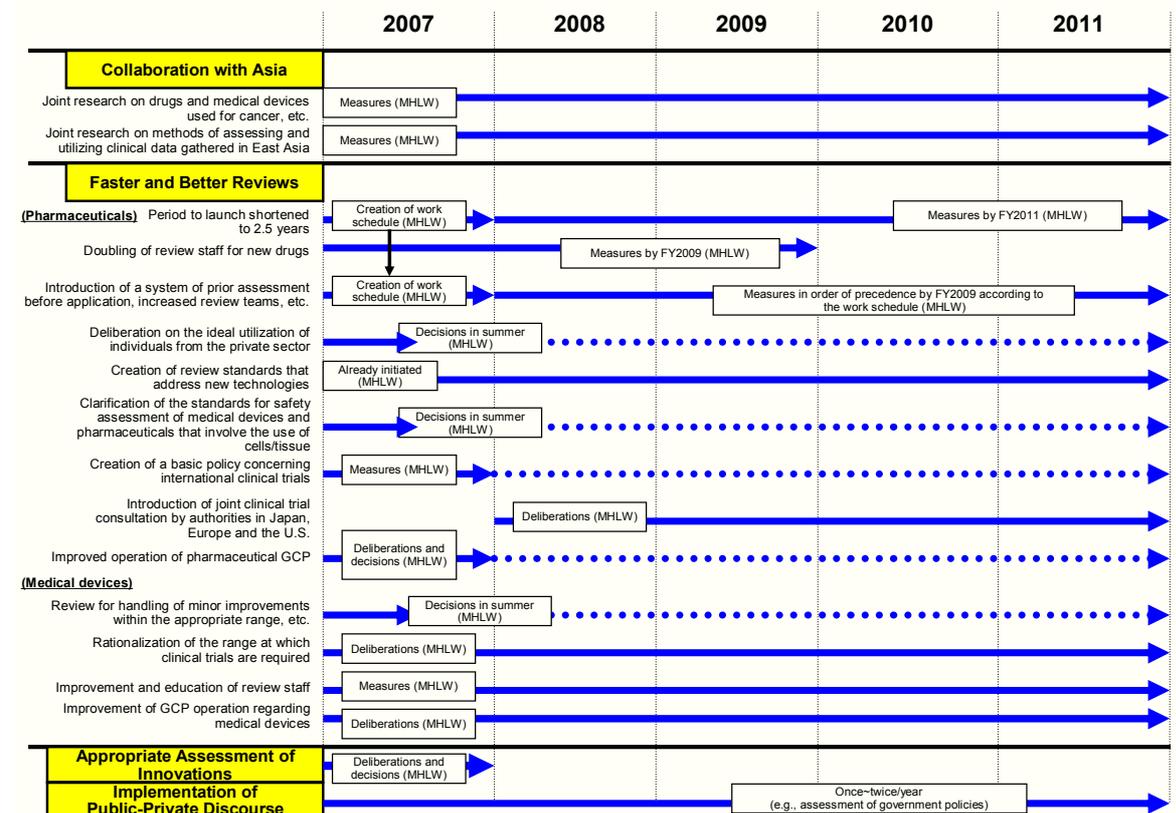
Annexe 5



A roadmap to the primary activities in the 5-year strategy (I)



A roadmap to the primary activities in the 5-year strategy (II)



CANADA

1. Situation du secteur pharmaceutique (CA, poids dans l'économie nationale, structuration du marché, atouts et difficultés du secteur)

L'industrie pharmaceutique canadienne regroupe des fabricants de médicaments d'origine (y compris des entreprises biopharmaceutiques) et des fabricants de médicaments génériques. Les uns et les autres produisent des médicaments sur ordonnance et en vente libre.

Le marché canadien représente environ 20 milliards de CAD [NB : le dollar canadien, CAD, est proche de la parité avec le dollar américain] ce qui le positionne au 7e rang avec 2% des ventes mondiales. Il croît d'environ 6% par an. Le marché du générique représente 18% en valeur et 40% en volume, avec un taux de progression deux fois supérieur au marché global. Le Canada, grâce à la qualité de son environnement scientifique, reçoit chaque année 1,2 milliard de CAD d'investissements R&D, soit un peu moins de 10% des ventes réalisées dans le pays.

Les entreprises de médicaments d'origine appartiennent pour la plupart à des intérêts étrangers et réalisent 82% des ventes de produits pharmaceutiques sur le marché canadien. Les plus importants groupes pharmaceutiques mondiaux sont représentés par leurs filiales au Canada avec des sièges sociaux situés soit au Québec (Pfizer, Merck, Sanofi-Aventis, ...), soit en Ontario (Glaxo, Lilly, ...). Une seule compagnie strictement canadienne figure parmi les 5 premières : il s'agit d'Apotex, la plus grande compagnie générique, établie en Ontario.

En 2005, l'industrie de la fabrication de produits pharmaceutiques employait environ 40 000 personnes (dont les deux tiers dans le segment des médicaments d'origine). L'industrie est aussi source de 35 000 emplois indirects.

Les importations canadiennes de médicaments sont évaluées à 10,2 Mds de CAD en 2006 (source : Statistiques Canada) et les exportations à 5,1 Mds de CAD, destinées à 72% au marché américain. Les pharmacies par Internet sont un phénomène relativement récent. Ces entreprises tirent parti de la différence de prix des médicaments sur les marchés canadien et américain. Ce segment a enregistré une hausse fulgurante entre 2000 et 2003, mais le volume des ventes diminue à un rythme régulier depuis.

2. Modalités de fixation des prix des médicaments dans le pays

Le marché canadien des produits pharmaceutiques est complexe, comporte de multiples payeurs, de même que des mesures incitatives, des priorités et des intérêts en compétition. À ce jour, il n'y a eu que très peu de coordination entre les divers programmes d'assurance médicaments en ce qui a trait à la fixation des prix ou à l'achat des médicaments. Ce manque de collaboration signifie que les programmes publics sous-utilisent peut-être un pouvoir d'achat considérable, permettant à l'industrie d'exiger des prix plus élevés.

Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) surveille et rédige des rapports sur les prix internationaux des médicaments d'ordonnance non brevetés. Le premier de ses rapports de surveillance a été déposé le 4 juillet 2006. Selon les données utilisées dans ce rapport, le CEPMB estime que, si les prix canadiens n'avaient pas dépassé les prix médians internationaux, les dépenses du Canada pour des médicaments d'ordonnance non brevetés en 2005 auraient pu être réduites de 1,47 milliards de CAD.

Les médicaments sont après les soins hospitaliers le second poste de dépense du système de santé canadien. Depuis l'an 2000, le total des dépenses publiques et privées pour des médicaments d'ordonnance a progressé d'environ 12% par an. Cette ascension rapide des coûts des médicaments

menace la viabilité même des programmes d'assurance médicaments publics.

Pour que les Canadiens continuent de bénéficier d'une solide couverture publique de leurs médicaments, les fonds publics doivent être utilisés efficacement. En collaborant sur la question des prix des médicaments et de leur achat, les divers programmes publics d'assurance médicaments canadiens peuvent favoriser une plus grande concurrence, accroître la transparence et réduire la fragmentation du marché afin de garantir les meilleurs prix possible.

3. Part des dépenses de médicaments au sein des dépenses d'assurance maladie et évolution sur cinq ans

Le Canada, comme tous les pays de l'OCDE, a connu une hausse de ses dépenses de santé par habitant au cours des 20 dernières années. De 1985 à 2006, le total des dépenses canadiennes de santé a augmenté de plus de 100 milliards de CAD. En 2006, les dépenses globales de santé devraient atteindre 148 milliards de CAD (une hausse de 5,8 % par rapport à 2005), ou 4 548 CAD par habitant.

Au Canada, la hausse des dépenses observée de 1984 à 2006 est en partie attribuable à la croissance de la population (13 %) et à l'inflation (41 %). Cependant, d'autres facteurs, comme l'ajout de nouvelles technologies et de services supplémentaires, y ont également contribué.

Les dépenses de santé totales étaient estimées à 131,4 milliards de CAD en 2004, 139,8 milliards de CAD en 2005, et 148 milliards de CAD en 2006. Le total des dépenses de santé par habitant est estimé à 4 109 CAD en 2004, 4 333 CAD en 2005 et 4 548 CAD en 2006. Les dépenses totales de santé en pourcentage du produit intérieur brut (PIB) atteignent 10,2 %.

La catégorie des médicaments se classe au deuxième rang derrière celle des hôpitaux en ce qui a trait sa part des dépenses totales de santé. La part des médicaments dans les dépenses totales est passée de 9 % à la fin des années 1970 à 17 % en 2004.

4. Evolution des dépenses de promotion des médicaments engagées par les laboratoires pharmaceutiques sur les cinq dernières années et règles applicables en la matière

La PDC est interdite par deux dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* au Canada; Santé Canada est chargé de faire appliquer cette loi. Malgré l'interdiction, ce ministère permet actuellement la publicité des médicaments d'ordonnance sous deux formes :

- **Publicité de rappel** : on y présente seulement les marques sans affirmations sur la santé ni indications de mode d'emploi des produits; on n'a pas l'obligation de livrer de l'information sur les risques; aux États-Unis, cette publicité est interdite dans le cas des produits comportant une mise en garde sur leur étiquette au sujet des risques sérieux qu'ils peuvent présenter.

- **Publicité des maladies ou de recherche d'aide** : il n'y est pas fait mention de marques, mais on y évoque des maladies et suggère aux consommateurs de s'enquérir auprès de leur médecin de l'existence d'un traitement qu'on ne décrit pas; on n'a pas à les renseigner sur les risques.

Les compagnies pharmaceutiques utilisent cette autorisation pour promouvoir des produits à l'aide de publicités comportant bien autre chose que le nom, le prix et la quantité. Ces publicités visent à stimuler les ventes de certains produits en particulier et non pas à permettre la comparaison des prix, trahissant en cela l'intention du législateur.

Il n'y a eu, depuis 1978, aucune pénalité imposée à des sociétés pharmaceutiques pour activités publicitaires illicites. On notera aussi que, depuis cette date, la possibilité pour le consommateur de comparer les prix a perdu toute pertinence, les régimes d'assurance-médicament publics ou privés à

cotisation obligatoire couvrant ces coûts.

Pour plus d'informations :

http://www.healthcouncilcanada.ca/docs/papers/2006/hcc_dtc-advertising_200601_f_v6.pdf

5. Mécanismes de maîtrise des dépenses de médicament, réformes éventuelles

Le prix d'un médicament breveté au Canada est assujéti à une réglementation rigoureuse établie par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB). Le prix d'un médicament facturé au consommateur comprend d'autres frais, dont les marges bénéficiaires des grossistes et des détaillants, et les honoraires professionnels des pharmaciens. Le CEPMB a pour mandat de veiller à ce que les prix exigés par les fabricants pour les médicaments brevetés ne soient pas excessifs, tout en encourageant l'innovation et les investissements. Depuis 1987, le CEPMB n'a cessé de prendre des mesures visant à réduire les prix auxquels les médicaments peuvent se vendre, au lieu de respecter son mandat initial qui consiste à s'assurer que le prix des médicaments brevetés n'est pas excessif.

Alors que le prix d'autres articles continue d'augmenter en raison de l'inflation, celui des médicaments brevetés demeure essentiellement le même. Bien que les lignes directrices du CEPMB limitent les augmentations du prix des médicaments brevetés aux variations de l'indice du prix à la consommation (IPC), les variations annuelles de l'Indice du prix des médicaments brevetés (IPMB) ont, en moyenne, toujours été inférieures à celles de l'IPC. En fait, le prix des médicaments brevetés est resté relativement stable au cours de chacune des 10 dernières années.

Selon une étude réalisée par le CEPMB, l'augmentation des dépenses en médicaments au Canada tient principalement à deux facteurs : les volumes plus élevés de consommation de médicaments existants et l'arrivée de nouveaux médicaments brevetés sur le marché. D'après les résultats de l'étude, le fait que les Canadiens consomment plus de médicaments plus souvent pour traiter des maladies a davantage contribué à la hausse des dépenses totale en médicaments qu'aux hausses dans le prix des médicaments eux-mêmes. En fait, le CEPMB laisse entendre que les prix des médicaments au Canada sont demeurés relativement stables au cours des 10 dernières années. L'utilisation croissante de médicaments brevetés plus récents explique aussi la hausse des dépenses totales en médicaments. Même si les prix des nouveaux médicaments sont réglementés par les lignes directrices du CEPMB, des coûts marginaux peuvent quand même s'ajouter au prix des nouveaux médicaments. Par exemple, le prix d'un médicament considéré comme une découverte ou d'un médicament beaucoup plus efficace qu'un de ses prédécesseurs peut être plus élevé que celui des médicaments existants.

6. Impact d'éventuelles réformes de maîtrise des dépenses sur le secteur de l'industrie pharmaceutique

La fixation des prix des médicaments est du ressort constitutionnel des provinces, et des orientations spécifiques sont prises en lien avec l'environnement politique, économique et social de chacune d'elles.

L'Alberta résout l'épineux problème des ressources en personnel de santé en modifiant les tâches et les fonctionnements des différents intervenants, médecins, pharmaciens et infirmières. Ainsi, pharmaciens et infirmières pourront, dans des situations bien cernées, prescrire certains médicaments. L'industrie pharmaceutique devra s'adresser à ces nouveaux interlocuteurs et adapter ses stratégies de commercialisation.

En Ontario, l'approche est avant tout économique. En adoptant la loi 102, le gouvernement souhaite réaliser des économies importantes (plus de 200 millions de CAD annuellement) par des rabais négociés dans une logique d'achats en gros. Cette approche est critiquée par l'industrie

pharmaceutique car elle génère une uniformisation des traitements, ce qui a pour effet néfaste de réduire les options thérapeutiques pour les médecins et les patients.

Enfin, le Québec, avec la Loi 130, a choisi une voie différente de l'Ontario en visant un équilibre entre l'essor de l'industrie des sciences de la vie, la capacité à gérer ses coûts et préserver les meilleures conditions d'accès pour les patients. Dans un tel schéma, l'industrie peut davantage s'inscrire comme un réel partenaire de la santé en collaboration avec les ministères concernés afin que chaque dollar investi génère le meilleur bénéfice pour le patient au meilleur coût pour le gouvernement.

Ainsi donc, au-delà de la présence des sièges sociaux au Québec déjà évoquée, le Québec reçoit une sur proportion de l'investissement total de l'industrie en R&D relativement à son marché et de fait, le secteur biopharmaceutique génère plus de 50 000 emplois et constitue l'un des vecteurs les plus importants de développement économique de la région de Montréal.

7. Taxation de l'industrie du médicament et évolution au cours des cinq dernières années

Pas de taxation sectorielle spécifique. Comme la plupart des biens de consommation non alimentaires, les médicaments sont soumis à la taxe fédérale et à la taxe provinciale.

8. Mesures fiscales visant à favoriser la recherche dans le secteur (amortissement accéléré, crédit d'impôt, avantages pour les chercheurs)

Au cours des trois dernières décennies, le Canada a mis en place un vaste programme de mesures fiscales visant à encourager les activités de recherche et développement en matière scientifique. Le gouvernement du Canada et les provinces permettent aux entreprises de réduire le coût de leurs travaux de recherche si elles mènent ces activités au Canada.

Le traitement fiscal accordé à la R&D par le gouvernement fédéral prévoit désormais une déduction immédiate des frais courants et du coût des machines et du matériel servant à la R&D, de même qu'un crédit d'impôt de 20 %. Dans le cas des petites entreprises, ce crédit s'élève à 35 %.

Les provinces ont mis en place propres encouragements fiscaux, qui renforcent généreusement les mesures fédérales. Huit provinces canadiennes offrent des programmes d'incitations fiscales, qui reposent principalement sur l'octroi de crédits d'impôt en faveur de la R&D.

Les crédits d'impôt, qui réduisent considérablement le coût net de la R&D effectuée au Canada, visent à encourager les entrepreneurs à prendre des risques. Les résultats sont patents : le coût net après impôt des dépenses en R&D varie de 22 cents à 50 cents par dollar dépensé, selon le genre d'entreprise et selon la province où l'activité de R&D a lieu.

Sur le plan international, le programme canadien d'encouragements fiscaux est le plus généreux parmi les pays du G-7.

Les dépenses de R&D relatives aux essais cliniques de médicaments sont éligibles aux crédits d'impôts recherche.

Mesures incitatives propres au Québec

Le Québec offre aux entreprises qui mènent des activités de R&D sur son territoire un crédit d'impôt qui, tout en étant semblable à ceux qu'offrent les autres provinces, présente les particularités suivantes :

- il est accordé uniquement au titre des salaires versés au Québec dans le cadre des travaux de R&D et ne s'applique pas à d'autres coûts – matériaux, équipement et frais généraux, par exemple
- dans le cas des grandes sociétés et des entreprises sous contrôle étranger, le crédit d'impôt du

Québec pour la R&D correspond à 17,5 % des salaires versés dans le cadre des travaux admissibles

- pour ce qui est des petites compagnies sous contrôle canadien, cotées en bourse ou non, dont l'actif total ne dépasse pas 50 millions de CAD, le crédit d'impôt du Québec s'applique à 37,5 % de la première tranche de 2 millions de CAD de salaires versés dans le cadre de travaux de R&D admissibles; si l'actif total de l'entreprise se situe entre 50 et 75 millions de CAD, le crédit d'impôt diminue de façon linéaire jusqu'à ce que le taux atteigne 17,5 %
- toutes les entreprises ont droit au remboursement du crédit d'impôt
- le crédit d'impôt du Québec n'est pas assujéti à l'impôt provincial sur le revenu, de sorte que la valeur de la déduction d'impôt au titre des dépenses de R&D n'est pas abaissée en fonction du montant du crédit reçu.

Travaux de R&D accordés à contrat : les entreprises qui signent un contrat de R&D avec un institut de recherche québécois admissible ou qui entament un projet de recherche pré-concurrentiel sont admissibles à un crédit d'impôt remboursable de 35 % à l'égard de 80 % des coûts liés au contrat. Pour en bénéficier, elles doivent d'abord solliciter l'avis des autorités fiscales au sujet de l'admissibilité du contrat.

Embauche de chercheurs et d'autres spécialistes étrangers : les experts étrangers qui travaillent au Québec, y compris les chercheurs et les gestionnaires d'entreprise qui se spécialisent dans les technologies d'avant garde, bénéficient d'une exonération de l'impôt provincial pendant cinq ans. Leur salaire est exonéré dans une proportion de 100 % de l'impôt sur le revenu provincial pendant les deux premières années, de 75 % la troisième année, de 50 % la quatrième année et de 25 % la cinquième année.

Mesures incitatives propres à l'Ontario

Crédit d'impôt pour l'innovation : un crédit d'impôt entièrement remboursable de 10 % est offert aux petites et moyennes entreprises (cotées ou non cotées en bourse, contrôlées par des intérêts étrangers ou par des intérêts canadiens) dont les dépenses annuelles en R&D ne dépassent pas 2 millions de CAD. Leur revenu imposable ne doit pas dépasser 500 000 CAD et leur capital imposable doit être inférieur à 50 millions de CAD. Le crédit est calculé en fonction des dépenses en R&D courantes (salaires, matériaux et frais généraux) et de 40 % des dépenses en immobilisations au titre de la R&D.

Crédit d'impôt pour les entreprises qui signent un contrat avec un institut de recherche : les entreprises qui signent un contrat avec un institut de recherche ontarien admissible peuvent demander un crédit d'impôt de 20 % entièrement remboursable au titre de leurs dépenses en R&D. Le plafond annuel des dépenses est établi à 20 millions de CAD. Pour avoir droit à ce crédit d'impôt, l'entreprise doit d'abord solliciter l'avis des autorités fiscales au sujet de l'admissibilité du contrat.

Autres mesures : le crédit d'impôt fédéral pour la R&D n'est pas assujéti à l'impôt sur le revenu de l'Ontario. Cela signifie que la valeur de la déduction d'impôt que l'entreprise demande à l'Ontario au titre des dépenses en R&D n'est pas réduite du montant du crédit d'impôt pour la R&D que l'entreprise aura pu recevoir du gouvernement fédéral.

9. Mesures prises pour développer le secteur de l'industrie pharmaceutique

Outres les mesures fiscales développées au chapitre précédant, l'appui du gouvernement aux entreprises du secteur pharmaceutique peut inclure des financements et de l'assistance à la recherche. Des financements peuvent être obtenus auprès de l'Institut de Recherche en Santé du Canada (principal organisme fédéral responsable du financement de la recherche en santé). En matière de coopération potentielle avec des instituts de recherche, on peut mentionner l'Institut de recherche en biotechnologie du Conseil national de recherches du Canada (IRB-CNRC), qui est le plus important centre de recherche en biotechnologie au Canada, Genome Canada, le laboratoire de Santé Canada à Toronto.

10. Législation applicable en matière de propriété intellectuelle

En 1987 et 1993, le Gouvernement Fédéral, sous l'influence de gouvernements conservateurs, a réalisé des avancées majeures pour la reconnaissance de la propriété intellectuelle avec les deux lois C-22 et C-91, amenant ainsi une protection des brevets comparable à celle des autres pays industrialisés. En contrepartie, l'industrie s'est engagée à investir entre 8 à 12% des ses ventes en R&D.

Il existe au Canada deux formes spéciales de protection de la propriété intellectuelle des produits pharmaceutiques : le Règlement sur les médicaments brevetés et la protection des données.

Le Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité) :

Le Règlement de liaison a été créé en 1993, en même temps que « l'exception pour travaux anticipés », au moyen de modifications apportées à la *Loi sur les brevets* qui sont entrées en vigueur dans le cadre du projet de loi C-91. Ces deux instruments font partie intégrante de la politique du gouvernement sur les brevets de médicaments, qui cherche à obtenir un équilibre approprié entre l'encouragement de l'innovation continue dans le domaine des nouveaux médicaments et la promotion d'une concurrence des médicaments génériques.

L'exception pour travaux anticipés encourage une concurrence générique en temps opportun en permettant aux fabricants de médicaments génériques de mettre au point un médicament en vue de l'autorisation de sa mise en marché, alors que le médicament de marque équivalent est toujours protégé par brevet. Les fabricants de médicaments génériques peuvent ainsi entrer sur le marché dès l'expiration des brevets des médicaments de marque. En retour, le Règlement de liaison garantit une application efficace du brevet en s'assurant que les fabricants de médicaments génériques n'utilisent pas l'exception pour travaux anticipés pour entrer sur le marché avant l'expiration des brevets des médicaments de marque. Dans les cas où un fabricant de médicaments génériques est d'avis que les brevets ne devraient pas bloquer l'entrée de son produit sur le marché, le Règlement de liaison exige qu'elle signifie une allégation à cette fin au titulaire du brevet du médicament de marque. Si le titulaire du brevet est en désaccord avec les raisons de l'allégation, une procédure est intentée et une suspension automatique est alors déclenchée qui interdit au médicament générique d'entrer sur le marché pendant une période de 24 mois ou jusqu'à ce que le litige ait été résolu en sa faveur, selon le premier de ces événements.

Protection des données :

La protection des données repose sur des engagements internationaux découlant de l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), de l'OMC, et de l'ALENA. Quand un fabricant présente à un organisme de réglementation des données relatives à un secret commercial afin d'obtenir l'approbation de vendre un médicament contenant une nouvelle substance active, ces engagements obligent à protéger ces données contre leur utilisation par des concurrents pendant au moins cinq ans à partir du moment de l'approbation des médicaments. La protection des données a été introduite au Canada en 1995 par des modifications au Règlement sur les aliments et drogues. Au Canada et dans de nombreux autres pays, les médicaments génériques sont approuvés en fonction de leur « bioéquivalence » par rapport au médicament de marque déjà approuvé. Dans ce contexte, on dit que les fabricants de médicaments génériques « utilisent » les données confidentielles soumises par leurs homologues qui fabriquent les médicaments de marque. Toutefois, contrairement à l'Europe et aux États-Unis, le Canada n'a pas mis en œuvre d'obligations en matière de protection des données d'une manière qui interdise automatiquement ce type d'utilisation pendant une période de temps minimale.

Vingt ans après l'augmentation par le gouvernement fédéral de la durée du monopole de marché en faveur des fabricants de médicaments d'origine, un rapport du comité de vigilance sur les médicaments montre que, pour une sixième année consécutive, les grandes compagnies pharmaceutiques brisent leur engagement de consacrer au moins 10 % de leurs ventes à la recherche et au développement au Canada. Les compagnies de médicaments d'origine n'ont dépensé que 8,1 %

pour la R&D en 2006, soit moins que le seuil de 10 % auquel l'industrie s'était engagée en 1987. On doit noter également que ces chiffres incluent les dépenses en recherche financées par des subventions gouvernementales. Si l'on exclut le volet « financé par le gouvernement », le ratio R&D/ventes pour 2006 tombe à 7,9 %. Bien que le montant total dépensé en R&D par les compagnies pharmaceutiques s'élevait à 1,2 milliard de CAD, les dépenses en recherche fondamentale sur de nouveaux médicaments n'ont été que de 232 millions de CAD, soit moins de 2 % de leurs ventes au Canada.

11. Jugement sur l'attractivité globale du pays pour l'industrie pharmaceutique, notamment par rapport à la France

Les mesures incitatives en matière de R&D semblent efficaces. Dans le classement des 100 sociétés ayant le plus investi en R&D au Canada en 2005, on trouve les sociétés étrangères suivantes :

Pfizer Canada au 13^e rang (179 MCAD)
Glaxo Smith Kline Canada au 14^e rang (136 MCAD)
Merck Canada au 18^e rang (118 MCAD)
Astra Zeneca Canada au 24^e rang (97 MCAD)
Sanofi Pasteur Canada au 27^e rang (93 MCAD)
Sanofi Aventis Canada au 35^e rang (72 MCAD)
Novartis Canada au 39^e rang (65 MCAD)
Wyeth Canada au 40^e rang (61 MCAD)
Eli Lilly Canada au 53^e rang (42 MCAD)

ETATS-UNIS

Les Etats-Unis soutiennent leurs innovations dans le secteur de la santé à la fois à travers des programmes de recherche dont les montants sont généralement considérables, mais aussi à travers une politique du prix libre. L'efficacité de ce soutien est amplifiée par une coordination au plus haut niveau fédéral des différents acteurs institutionnels.

Le changement de majorité lors des élections de novembre 2006 laissait, pour les analystes du secteur, présager le pire. Pourtant, avec un marché (hors remise) du médicament estimé pour 2007 entre 285 et 295 milliards de dollars, soit un taux de croissance de 5-6% par rapport à 2006, l'industrie pharmaceutique a réussi un atterrissage en douceur.

La réforme de Medicare aura favorisé, en améliorant la prise en charge des seniors, l'augmentation des volumes de prescriptions, notamment pour les thérapies destinées aux maladies chroniques.

Le pari selon lequel la prise en charge partielle par le gouvernement fédéral des médicaments destinés aux seniors (Medicare Partie D) allait réduire les prix des médicaments ne semble pas gagné, du moins dans l'immédiat. Le transfert de patients de Medicaid (où il existe une restriction sur les tarifs) vers Medicare aura permis à l'industrie de relever certains tarifs. Autre phénomène ponctuel, les assureurs partenaires du programme, qui restent encore dans une logique de gain de part de marché, se battent plus sur l'étendue de l'offre que sur le contrôle des coûts. L'industrie de recherche, malgré une diminution du nombre de prescriptions de 5,7% aura ainsi réussi à augmenter son chiffre d'affaire de 5,1%.

Alors que les prix du médicament restent au cœur du débat politique, la menace d'un contrôle des prix s'éloigne, du moins jusqu'aux prochaines échéances électorales. Le 16 avril dernier, le Sénat refusait les propositions de la Chambre autorisant le gouvernement à négocier les prix des médicaments pour la partie D et le Président indiquait qu'il opposerait son veto à toute mesure contraire à la philosophie de sa réforme.

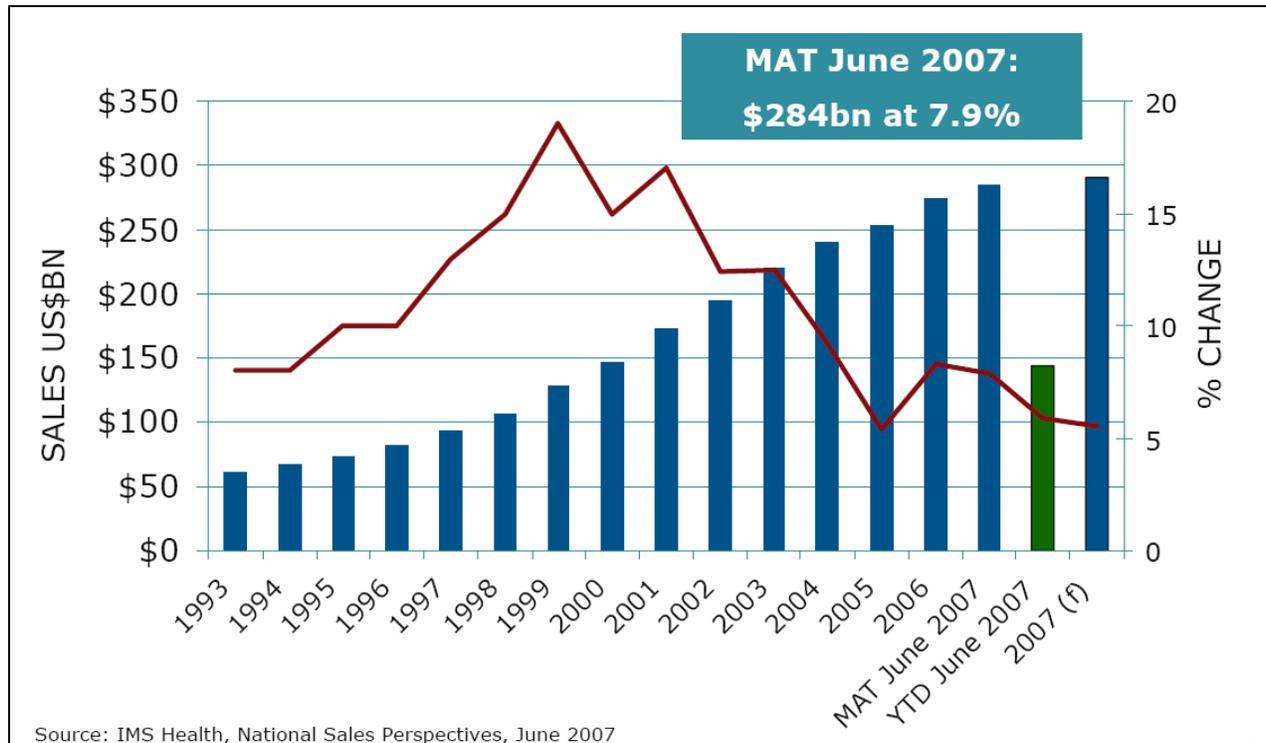
Pourtant l'avenir devrait s'assombrir. Le système de santé aux Etats-Unis est en déliquescence. Le nombre de non assurés est en hausse constante, atteignant 47 millions d'Américains en 2006 (15,9% de la population), alors même que les dépenses de santé sont les plus élevées au monde et que la qualité des soins fournis est discutable. Les coûts de santé devraient atteindre 4,4 trillions de dollars en 2015 soit 22% du PIB. Evolution difficilement compatible avec la situation économique du pays lorsque l'on sait que plus de 50% de cette dépense est réglée par un financement public. Une réforme en profondeur sera donc nécessaire dans les années à venir.

L'industrie pharmaceutique, arguant du mécanisme économique des industries du médicament et l'importance des processus de R&D, reste opposée à tout mécanisme de régulation économique. Deux conditions lui semblent indispensables pour parvenir à une croissance harmonieuse : une protection intellectuelle sans faille et une visibilité et une prédictibilité des conditions d'opération. Conditions qui pourraient ne plus être garanties aux Etats-Unis dans les prochaines années.

1/ Exposer la situation du secteur de l'industrie du médicament dans ce pays : chiffres d'affaires, poids dans l'économie nationale, structuration du marché, atouts/difficultés du secteur.

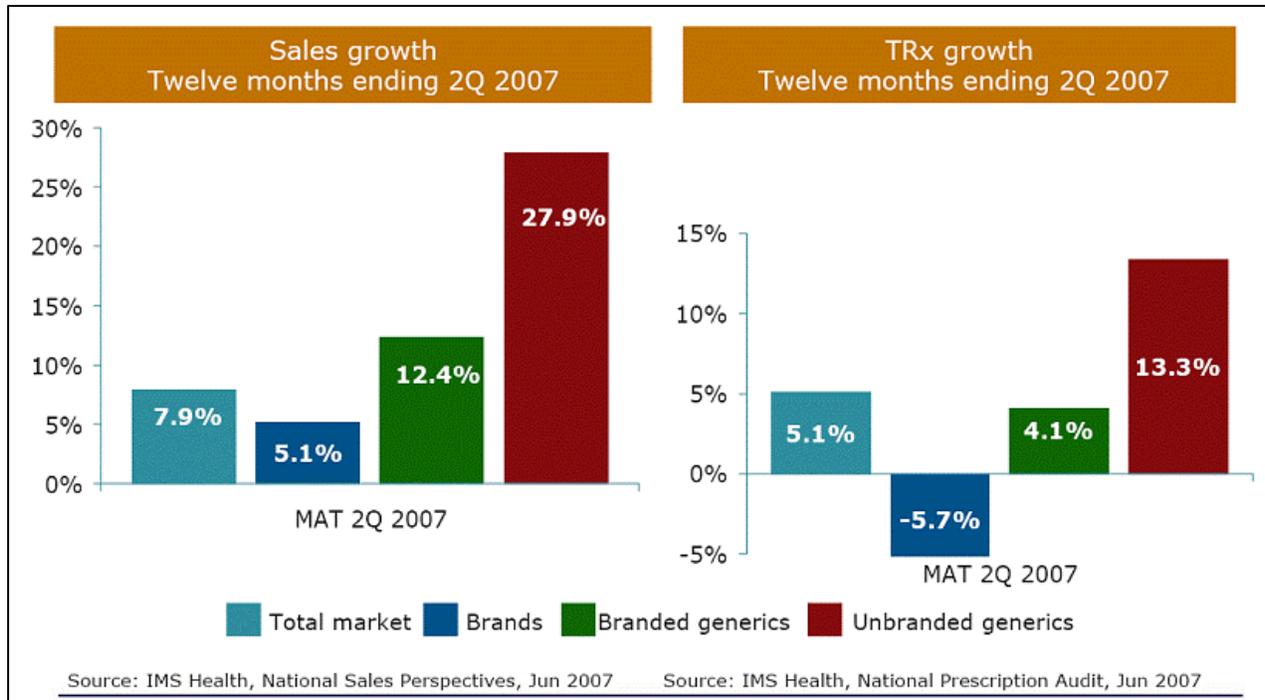
① Chiffre d'affaires

Selon les dernières estimations d'*IMS Health*, le marché du médicament sera compris, en 2007, entre 285 et 295 milliards de dollars, soit un taux de croissance de 5-6% par rapport à 2006.



En termes de dynamique, il semble important de souligner les éléments suivants :

- la croissance est principalement liée aux augmentations de prescription des médicaments génériques et aux nouveaux produits issus des biotechnologies ;
- les nouveaux lancements ont généré moins de croissance que les années précédentes ;
- la classe des hypolipidémiants a été particulièrement impactée avec la mise sur le marché, dès juin 2006, de la version générique de la *simvastatine* et de la promotion de la substitution thérapeutique (diminution de plus d'un tiers de la part de marché des princeps de cette classe thérapeutique) ;
- les problèmes de sécurité concernant les EPO, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les *glitazones* ont perturbé les ventes dans ces 3 classes thérapeutiques.



A noter que les données IMS Health ne tiennent pas compte des remises des laboratoires aux assureurs, des marchés liés aux produits OTC¹¹² (qui font pour certains l'objet de prise en charge par la collectivité en France), du marché hospitalier et des régimes spéciaux (*Veteran Health Administration*).

In fine, le marché du médicament aux Etats-Unis¹¹³ peut être estimé à :

	Estimation 2007 Md USD	Estimation Corrigée 2007 Md USD
Marché IMS <i>hypothèse : taux de remise 20%</i>	285 - 295	228 - 236
OTC <i>hypothèse : 50% correspondant à des produits pouvant être remboursés en France</i>	20 - 30	10 - 15
Medicare partie B	10 remboursés par les CMS <i>(80% de la dépense)</i>	12
Régimes spéciaux		

¹¹² Médicaments *Over The Counter*, ces médicaments sont en ventes libres aux Etats-Unis et ne sont pas, dans la quasi-totalité des cas, pris en charge par les différents systèmes d'assurance maladie.

¹¹³ La législation américaine *DSHEA* a, dès 1994, donné un statut particulier aux compléments alimentaires. Les Etats-Unis représentent près du tiers marché mondial. Une partie des produits commercialisés aux Etats-Unis par cette industrie serait considérée, par fonction et/ou par présentation, comme rentrant dans la catégorie des médicaments en France. Néanmoins, ces produits ne faisant pas l'objet de prise en charge – tant au niveau des Etats-Unis qu'au niveau Français – n'ont pas été pris en compte dans cette note.

- VA	3,46 (2006)	3,5
- Autres	négligeable	négligeable
TOTAL		253,3 – 266,5

② Poids dans l'économie nationale

L'industrie pharmaceutique traditionnelle emploie, en plus de 82 000 chercheurs, près de 315 000 personnes aux Etats-Unis.

L'impact économique du secteur est majeur :

- Chaque emploi dans l'industrie pharmaceutique est responsable de 5,7 emplois dans le reste de l'économie, substantiellement plus que pour les autres industries (données 2004). Cette industrie impacte donc 2 724 800 emplois aux Etats-Unis (2,1% des emplois totaux) ;
- Les industries biopharmaceutiques ont contribué à 8,2% des dépenses industrielles de recherche et développement (données 2002) ;
- L'industrie pharmaceutique américaine a doublé en taille depuis les 20 dernières années.

Depuis le début des années 1990, l'industrie pharmaceutique européenne est de moins en moins compétitive, notamment face à ses rivaux américains. Les données consolidées pour 2004 et les estimations pour 2005 confirment la diminution du pouvoir d'attractivité de l'Europe dans ce secteur :

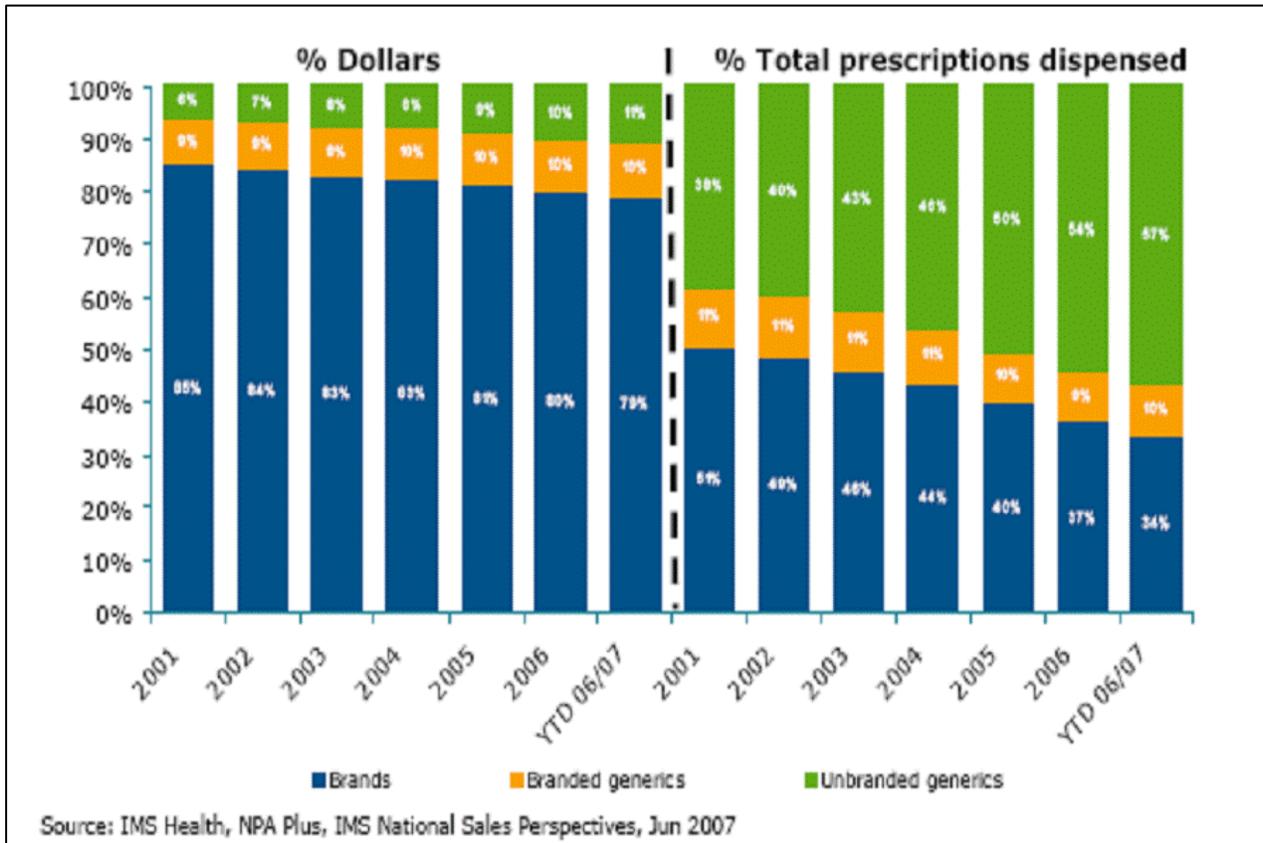
- entre 1990 et 2005, l'investissement en R&D a été multiplié par 4,6 aux Etats-Unis, contre seulement 2,8 fois en Europe ;
- Les Etats-Unis restent l'acteur dominant du secteur des biotechnologies : plus des 3 quarts des dépenses de R&D et du chiffre d'affaire de cette industrie ;
- Les sociétés américaines développent, au niveau mondial, plus de 70% des nouvelles molécules (base : nombre de brevets déposés) ;
- Selon une étude de *Bain & Co*, présenté lors du *World Economic Forum* de Davos de 2004, le niveau de R&D biopharmaceutique en Europe, qui était déjà inférieur de 20% au niveau américain, ne devrait plus représenter que 50% de l'effort américain en 2012.

③ Structuration du marché

Avec un volume de prescriptions de 2,3 milliards de lignes, les génériques se seront attribués plus de 61% du marché en 2006. Un gain de 10 points en 3 ans ! Le marché du générique, 40,5 milliards de dollars, représente aujourd'hui 15% du marché pharmaceutique américain. Avec une croissance en valeur de 22,4% en 2006, les génériques auront davantage contribué à la croissance du marché pharmaceutique que les produits issus des biotechnologies.

L'acceptabilité globale des génériques par le patient/consommateur (taux de substitution supérieur à 80% en 6 semaines), les pressions socio-économiques pesant sur les systèmes de santé, les facteurs démographiques, l'arrivée prochaine dans le domaine public de principes actifs de 2^{ème} et 3^{ème} générations destinés au traitement de pathologies chroniques mais aussi la richesse du *pipeline* de l'industrie

traditionnelle sont autant d'éléments qui garantissent des perspectives prometteuses. La *Generic Pharmaceutical Association* (GPhA) souhaite profiter de cette période de croissance et d'un environnement politique particulièrement favorable pour ancrer solidement cette industrie dans le paysage pharmaceutique américain.



Une industrie des génériques de plus en plus concentrée

Au cours de la dernière décennie, deux tendances lourdes ont pu être observées : la sortie de plusieurs big pharma de l'univers du générique (1997-2002) et des fusions acquisitions majeures (2005 : Sandoz-Eon Labs, Teva-Ivax / 2006 Watson-Andrx, Barr-Pliva / 2007 : Mylan-Matrix). Avec les dix premiers groupes contrôlant plus des deux tiers du marché (20% de part de marché pour Teva), l'industrie du générique aux Etats-Unis est aujourd'hui plus concentrée que l'industrie pharma traditionnelle.

La vague massive d'enregistrements par des acteurs indiens et l'arrivée de nouveaux produits devraient peser sur les marges. Afin de maintenir un rythme de croissance soutenu, les acteurs devraient poursuivre leur stratégie de croissance externe. Nul doute que l'activité générique de Merck KGaA, aujourd'hui en vente, n'aiguise les appétits. Cette concentration devrait s'accompagner d'une intégration verticale entre les activités liées à production d'API (Ingrédient Pharmaceutique Actif) et de produits finis (Forme Pharmaceutique Finale, FPF).

④ Atouts, difficultés du secteur

Les Etats-Unis soutiennent leurs innovations dans le secteur de la santé à la fois à travers des programmes de recherche dont les montants sont généralement considérables, mais aussi à travers une politique du prix libre.

Pourtant, depuis le début de l'année, nous avons pu identifier 5 éléments qui pourraient perturber la « lune de miel » entre les laboratoires pharmaceutiques et le gouvernement américain.

→ Une attention accrue sur les problèmes de sécurité sanitaire. La médiatisation des « crises » actuelles pourrait modifier le comportement des prescripteurs et des patients dans leur approche bénéfiques/risques et conduire à des décisions de prescription plus conservatives ;

→ La volonté du principal payeur public (*Center for Medicare & Medicaid Services, CMS*) de s'assurer du rapport coût/efficacité des molécules soumises au remboursement. Cela pourrait notamment avoir des implications dans la construction des plans santé de la partie D de Medicare en 2009 (obligation de fournir des données pharmaco-économiques, plans d'amélioration de la médecine préventive, construction des formulaires...);

→ Les polémiques autour de la ré-autorisation du PDUFA IV. Alors que les redevances étaient historiquement destinées à la seule évaluation des dossiers d'AMM, les dispositions principales du PDUFA IV visent à un renforcement de la sécurité sanitaire, notamment dans la cadre de la pharmacovigilance. Contrairement aux premiers textes examinés par le Congrès, le texte définitif ne contient aucune disposition concernant l'autorisation des biosimilaires ou la réimportation de médicaments. La discussion des modalités de mise en place de ces mesures particulièrement controversées mais toujours d'actualité, n'a pas abouti à un consensus chez les législateurs notamment à cause de l'urgence du renouvellement du PDUFA. Ce ne semble que partie remise...

→ Transparence accrue sur les prix des médicaments limitant de facto la capacité de l'industrie à augmenter ses tarifs. Cette transparence pourrait conduire à une dynamique de négociation prix/volume ;

→ Etude pilote sur les modalités de prise en charge du diabète de type II. Cette étude pilote pourrait préfigurer la mise en place d'une mission nationale d'évaluation médico-économique des médicaments.

2/ Présenter les modalités de fixation des prix du médicament dans ce pays. L'Etat dispose-t-il d'une structure analogue au Comité économique des produits de santé (CEPS) français ? Si tel est le cas, préciser sa composition et son mode de fonctionnement.

① Fixation des prix des médicaments aux Etats-Unis

Il n'existe pas, aux Etats-Unis, de contrôle des prix des médicaments tel que nous le connaissons en France. En l'absence de contrôle fédéral affiché des prix des médicaments aux Etats-Unis, ces tarifs fluctuent en fonction des règles du marché. Certains gardes fous, notamment des limites de prix en fonction de la nature des acheteurs publics, ont cependant été mis en place afin de freiner la dépense publique dans ce secteur¹¹⁴.

Il existe à ce jour 5 niveaux de prix plafond :

Medicaid Rebate

Prix effectivement payé par les Etats fédérés dans le cadre de Medicaid. Ce tarif correspond à une remise sur l'AMP¹¹⁵ (supérieure à 15,1 p. cent pour les produits princeps, supérieure à 11 p. cent pour les médicaments génériques). Les fabricants doivent offrir une remise complémentaire « *supplemental rebate* » aux Etats pour les médicaments princeps dont l'AMP augmenterait plus que l'indice des prix à la consommation. La Floride, dont le gouverneur est le frère de l'actuel Président, a été le premier Etat à avoir négocié – dès 2001 - ces remises complémentaires.

Federal Supply Schedule (FSS)

Le Programme Fédéral d'Approvisionnement sert de base au tarif utilisé par les agences fédérales, les territoires des Etats-Unis et les tribus indiennes. Les tarifs des médicaments rentrant dans le cadre du FSS sont négociés par le *Department of Veteran Affairs* (VA, Ministère des Anciens Combattants) à partir du tarif le plus bas accordé par le fabricant à des clients non fédéraux selon des modalités et des conditions comparables. Comme ces modalités et conditions sont variables, ces tarifs ne sont pas les plus bas du marché.

Federal Ceiling Price (FCP)

Prix maximum que les fabricants peuvent imposer aux médicament inscrits sur les formulaires des FSS aux « Big 4 », les 4 plus importants acheteurs fédéraux (*Department of Veterans Affairs, Department of Defense, Public Health Service* et *Coast Guard*). Les prix négociés dans le cadre du FCP doivent être au moins inférieurs de 24% au tarif le plus bas accordé par le fabricant à des clients non fédéraux.

340B

Prix maximum payé aux fabricants par les services de santé participant au « *Public Health Service's 340B drug discount program* ». Ce tarif correspond à une remise sur l'AMP (supérieure à 15,1 p. cent pour les produits princeps, supérieure à 11 p. cent pour les médicaments génériques). Les fabricants doivent offrir

¹¹⁴ *Prices for brand-name drugs under selected federal programs*
CBO – juin 2005 - <http://www.cbo.gov/showdoc.cfm?index=6481&sequence=0>

¹¹⁵ Average Manufacturer Price (AMP) : Prix moyen de vente d'un fabricant à un grossiste. Les tarifs négociés (ventes directes à des *Health Maintenance Organization*, contrats dans le cadre des *Federal Supply Schedule* ou des formulaires 340B...) ne sont pas inclus dans le calcul de cet indice. L'AMP, qui n'est pas une donnée publique, servait de base depuis 1990 pour calculer les tarifs des médicaments achetés dans le cadre de Medicaid (programme d'assurance publique pour les indigents).

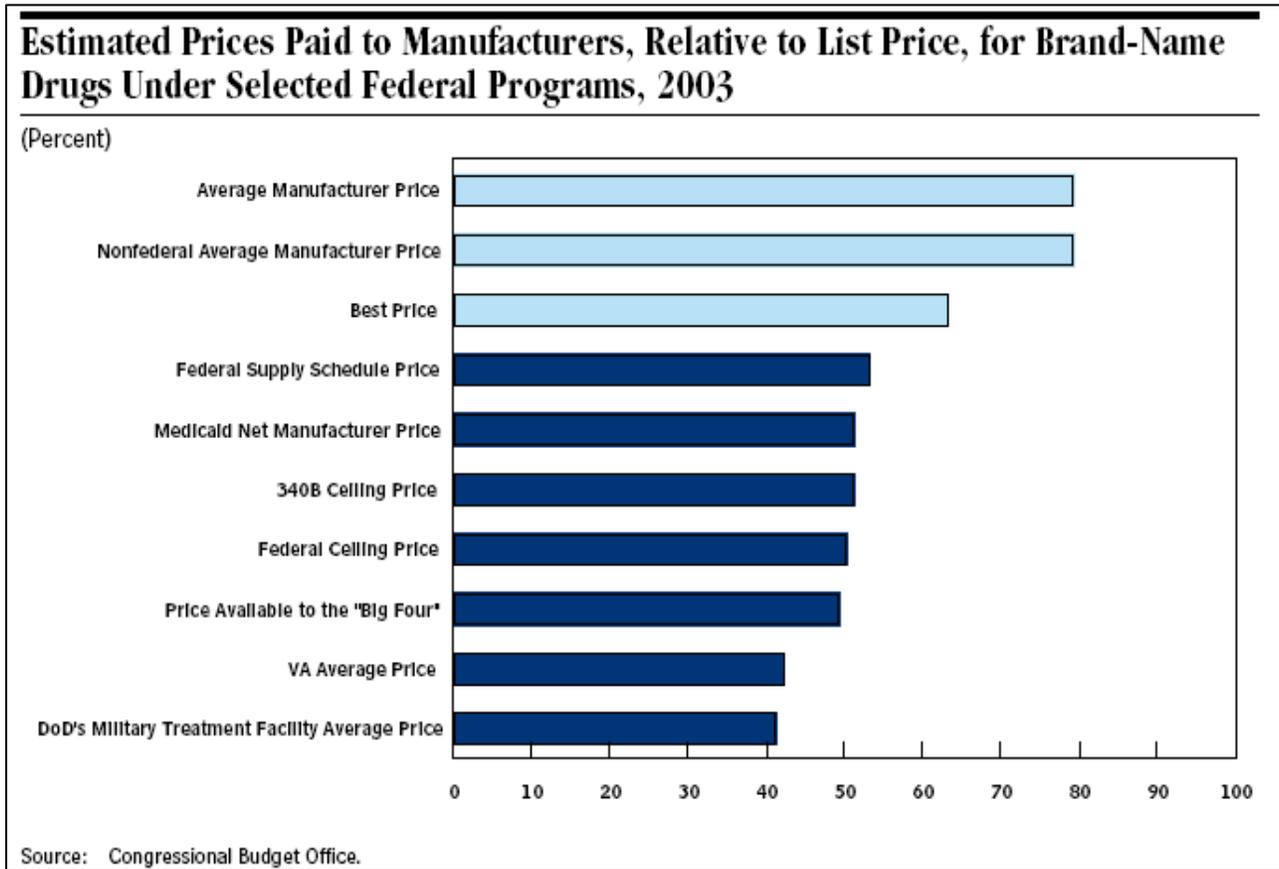
une remise complémentaire « *supplemental rebate* » aux services de santé concernés pour les médicaments (princeps et générique) dont l'AMP augmenterait plus que l'indice des prix à la consommation. Les services de santé sont libres de négocier des rabais complémentaires.

VA National Contract Price

Prix obtenus par le Department of Veteran Affairs dans le cadre d'appels d'offre afin d'inclure certains médicaments dans les formulaires de ce ministère. Comme le VA est soumis au FCP, les prix négociés par ce ministère sont souvent les plus bas des Etats-Unis (et sont, pour les produits princeps, comparables au niveau des prix retrouvés en Europe).

Alors que les Etats-Unis attaquent régulièrement le contrôle des prix des médicaments tel qu'effectué en Europe et au Canada, le système américain encadre strictement les tarifs des médicaments achetés par les acteurs publics et ce tant au niveau fédéral qu'au niveau des Etats fédérés.

Sur la base d'un prix client de 100, l'Association des Gouverneurs estimait les niveaux de prix suivants : AMP (80), Medicaid rebate (60,5), FSS (51,7), 340B (49) et VA (34,6). Le *Congressional Budget Office* publiait en 2005 des estimations plus conservatrices (cf. graphe ci-dessous)



② Structure équivalente aux CEPS

Il n'existe pas de structure équivalente au CEPS aux Etats-Unis. Néanmoins, l'Etat fédéral a, dans 2 programmes qu'il finance (le système de santé des vétérans et la partie B de Medicare), mis en place des éléments de régulation pour parvenir à une maîtrise médicalisée des dépenses.

→ Le Médicament au sein du Department of Veteran Affairs

4,4 millions d'utilisateurs, 223 pharmacies et 7 centres de distribution par correspondance, 5800 pharmaciens dont 1600 spécialisés en pharmacie clinique, 3800 préparateurs, 120 millions d'ordonnances traitées (dont 98 millions par correspondance) et un budget médicament de 3,4 milliards de dollars en 2006. Le succès du système de santé de la *Veteran Health Administration* (VHA), le plus important système public intégré de santé aux Etats-Unis, s'il reste entaché des errances du passé, effraie l'industrie.

La réussite de la VHA repose sur un système d'e-santé à la pointe de la technologie (*Veterans Health Information Services and Technology Architecture, VistA*), un système de soins construit autour du

patient, des garde-fous pour assurer la sécurité tout au long de la chaîne de soins et une pratique médicale basée sur des données factuelles.

Pour le médicament, la médecine factuelle se traduit par la mise en place d'un formulaire strict, une prescription hors formulaire contrôlée (*evidence based criteria for use*) même si plus des trois quarts des demandes sont acceptées, une dispensation quasi parfaite (exactitude supérieure à 99,997% alors qu'il est estimé au niveau national que 3 à 8% des prescriptions sont dispensées de manière erronée) mais aussi une pression tarifaire sur les fournisseurs.

Système contraignant, formulaire restrictif, accès limité aux nouvelles thérapies, un système de prix quasi administré... les critiques, notamment celle de l'industrie, ne manquent pas. Pourtant depuis 7 années, le système des vétérans enregistre un meilleur score à l'*American Customer Satisfaction Index* (ACSI) que les autres systèmes de soins privés.

Le formulaire national des vétérans (VANF)

Le formulaire national des vétérans (VANF) est un des outils utilisés pour rationaliser la consommation de médicaments. Ses objectifs sont multiples :

- favoriser l'utilisation de thérapies appropriées et décourager la mise en place de thérapies n'ayant pas prouvé leur efficacité ;
- améliorer la sécurité des patients ;
- limiter les variabilités géographiques d'utilisation des médicaments au sein du système de soins de la VHA ;
- améliorer la chaîne de distribution du médicament ;
- réduire les coûts d'acquisition, de stockage et d'inventaire de la pharmacie ;
- améliorer la portabilité et l'uniformité de la couverture en médicaments ;
- permettre de réaliser des études d'évaluation pertinente.

Le VANF comportait, fin 2006, 1294 entités chimiques (soit 4778 spécialités contre 4300 en moyenne pour les plans santé de la partie D de Medicare). Les modalités d'inscription dans le formulaire national des vétérans ne pénaliseraient pas les innovations majeures, tout en limitant l'utilisation des spécialités ayant fait l'objet d'effets indésirables majeurs.

- ✓ Chantix® (*varenicline*, Pfizer), autorisé par la FDA en mai 2006, inscrit sur le formulaire dès sa mise sur le marché ;
- ✓ Lucentis® (*ranibizumab*, Genentech), autorisé par la FDA en mai 2006, inscrit sur le formulaire en novembre 2006 ;
- ✓ Toutes les nouvelles molécules destinées au traitement du VIH ont été intégrées dans le formulaire dès leur commercialisation ;
- ✓ Les prescriptions hors formulaire, si elles sont fortement encadrées, restent autorisées. En 2006, la VHA aura ainsi dispensé 1416 spécialités hors formulaire (cf. tableau ci-dessous).

Principales spécialités hors formulaire (en volume)	Nombre de traitements de 30 jours dispensés	Coût (en millions de dollars)
Flomax® - <i>Tamsulosine</i> (Boehringer Ingelheim)	752 924	23
Lipitor® - <i>Atorvastatine</i> (Pfizer)	711 138	34
Zetia® - <i>Ezetimibe</i> (Merck/Schering-Plough)	369 783	15

Protonix [®] - <i>Pantoprazole</i> (Wyeth Pharmaceuticals)	366 375	13
Ambien [®] - <i>Zolpidem</i> (sanofi-aventis)	193 418	9
Crestor [®] - <i>Rosuvastatin</i> (AstraZeneca)	144 341	3

La philosophie sous-jacente de la VHA est que ce qui est nouveau n'est pas toujours meilleur, pas toujours plus sûr mais toujours plus cher.

→ Remboursement des spécialités pharmaceutiques dans le cadre de la partie B de Medicare (modalités de remboursement modifiées par le MMA de décembre 2003)

Dans le cadre de sa partie B¹¹⁶, Medicare couvre certaines dépenses en médicaments (montant estimé de 10 milliards de dollars par an ; concerne à plus de 50% les produits destinés au traitement du cancer et les EPOs).

Pour être pris en charge, trois autres conditions doivent être remplies :

- La spécialité doit être achetée par le médecin ;
- La spécialité doit être administrée par le médecin ou son équipe (un produit est théoriquement exclu du remboursement par la partie B s'il peut être auto administré par la population générale couverte par Medicare¹¹⁷) ;
- Le codage doit être effectué par le médecin.

Traditionnellement, les médecins achètent directement les médicaments pris en charge par la partie B aux fabricants ou à des distributeurs (principalement des *specialty pharmacies* ou *Group Purchasing Organizations, GPO*). Le médecin facture directement Medicare et obtient un remboursement d'un montant égal à $0,80 * 106\%$ de l'ASP¹¹⁸ (remboursement basé sur l'AWP¹¹⁹ avant le 1^{er} janvier 2004).

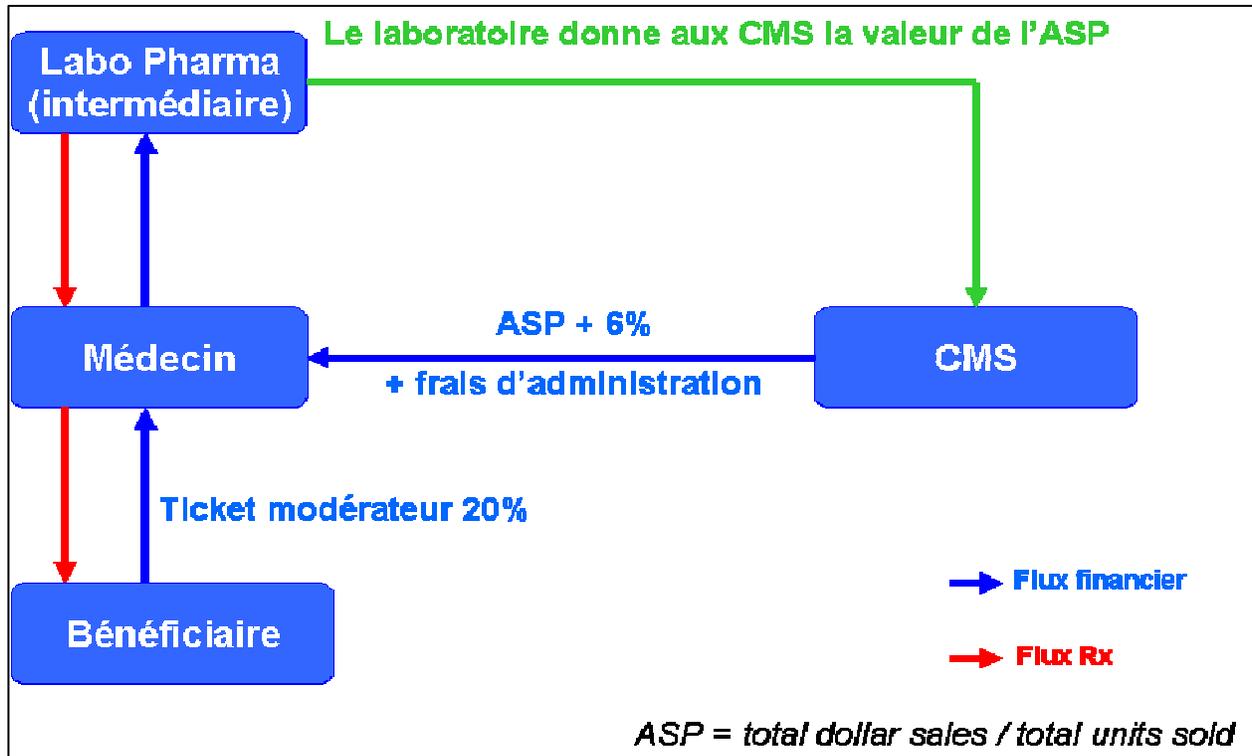
¹¹⁶ Programme facultatif destiné aux séniors. Prise en charge partielle (80%) des dépenses liées aux consultations, à l'hospitalisation de jour, aux examens de laboratoires, au dépistage de certaines pathologies (depuis le *Balanced Budget Act of 1997*), à certains matériels médicaux, au MAD et aux produits dérivés du sang

¹¹⁷ Si le produit peut être auto-administré par un patient couvert par Medicare le producteur peut essayer de prouver que seul une minorité de patient s'auto-injecte effectivement le produit. Dans ce contexte la spécialité concernée peut toujours être couverte par la partie B. Cela a notamment été le cas avec des produits commercialisés par Amgen.

¹¹⁸ Ticket modérateur de $0,20 * 1,06$ ASP à la charge du patient couvert par la partie B

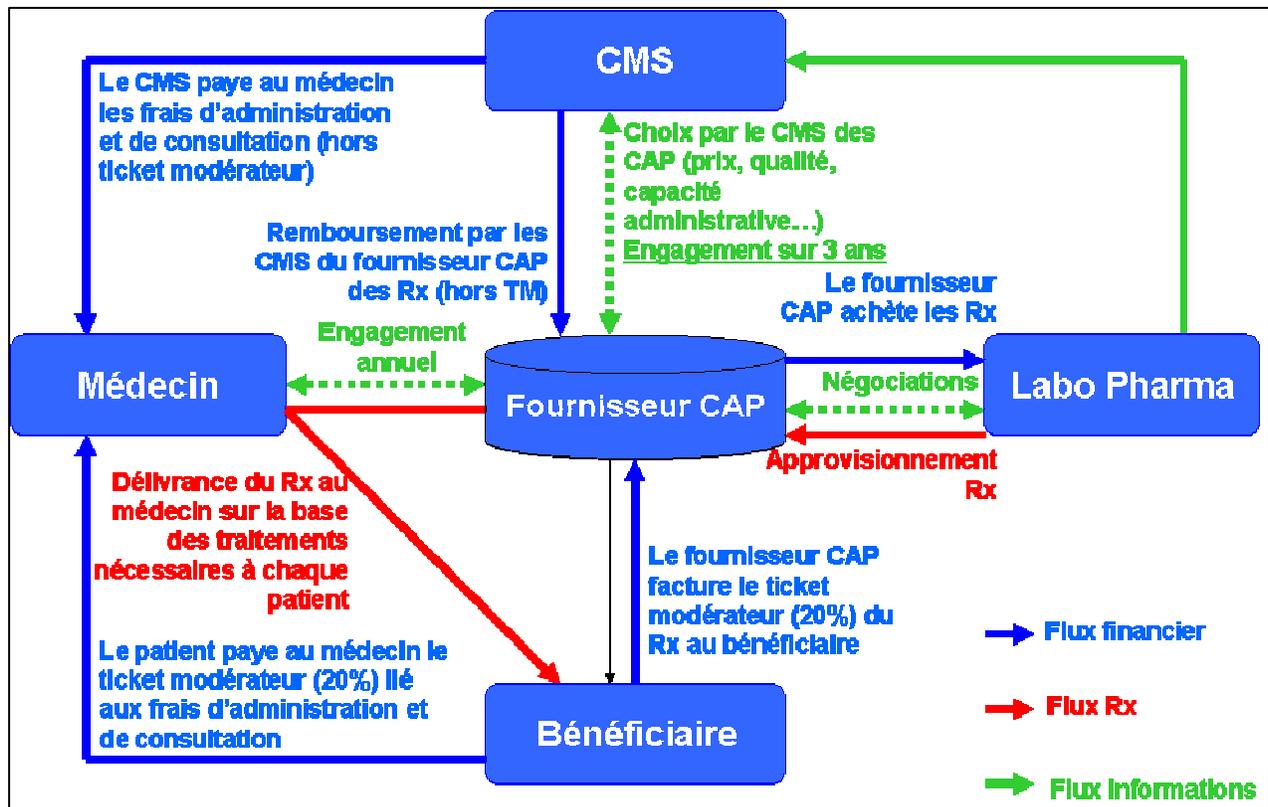
¹¹⁹ Average Wholesale Price (AWP).

Prix moyen de vente des grossistes aux pharmacies. AWP est parfois désigné sous le vocable « prix de détail » car il ne correspond pas au tarif effectivement payé par les acheteurs les plus importants. Selon une étude conduite en 2000 sur 11 Etats, le prix moyen d'acquisition des médicaments par les pharmacies était inférieur de 18,3 p. cent à l'AWP.



Suite à la réforme de Medicare en décembre 2003, les CMS ont mis en place le programme d'achat CAP. Ce programme est effectivement opérationnel depuis le 1^{er} juillet 2006.

La procédure CAP place le fournisseur CAP, « CAP vendor », au centre du dispositif. C'est cet intermédiaire qui négocie et achète les spécialités auprès des groupes pharmaceutiques ou des fournisseurs, qui fournit le médicament au prescripteur sur la base des besoins réels des malades, qui facture les CMS et le patient pour le remboursement des produits consommés...



Selon nos interlocuteurs au sein des CMS, la procédure CAP pourrait réduire les coûts en agissant sur 3 leviers :

- Un désintérêt financier des médecins aux quantités de produit prescrit qui devrait se traduire, pour les CMS, par une baisse des volumes ;
- Une suppression du risque financier pour les médecins ;
- Une mutualisation de la demande et donc une augmentation du pouvoir de négociation des intermédiaires CAP entraînant une baisse des prix.

Au niveau stratégique, la question est de savoir quel sera le business model retenu par les fournisseurs CAP. Deux options semblent possibles :

- un modèle de distribution classique selon un fonctionnement de type de celui des GPOs ;
- un modèle « pharmaceutique » impliquant une gestion partagée de la pathologie, la mise en place d'un tiers payant, des bénéfices partagés entre CAP et prescripteur.

Les CMS retiennent les 5 fournisseurs CAP ayant proposé l'offre la plus économique. Il est important de noter que les CMS refusent toutes les propositions dont les tarifs seraient supérieurs à ASP+6%. Si un prescripteur choisit d'opter pour le système CAP, il devra contracter annuellement avec ce fournisseur et devra passer par cet intermédiaire pour toute commande de médicaments inclus dans le programme¹²⁰ et pris en charge par la partie B de Medicare.

¹²⁰ Selon une note des CMS du 2 novembre 2005, la procédure CAP ne vise pas à modifier le comportement de prescription des médecins. Les prescripteurs qui participeront au CAP pourront acquérir les spécialités qui sont médicalement nécessaires et qui ne font pas partie des formulaires CAP auprès d'autres fournisseurs.
 « The CAP does not seek to change physicians' prescribing habits. Physicians who choose to participate in the CAP can acquire medically necessary drugs that are not included in the CAP program directly in the marketplace, as they do now ».

Depuis la mise en place de la procédure CAP, les médecins doivent opter, sur une base annuelle, pour un des deux systèmes de remboursement proposés par les CMS :

- Statu quo par rapport à la situation actuelle : achat direct des produits et remboursement par Medicare Part B selon la méthodologie ASP+6% (après une année d'ajustement, le niveau de tarif de l'ASP devrait se stabiliser en 2006) ;
- programme d'acquisition concurrentiel CAP.

Selon les éléments dont nous disposons aujourd'hui, cette réforme structurelle aurait permis de faire diminuer le coût de la prise en charge du médicament au sein de la partie B de Medicare malgré une augmentation de l'utilisation des produits.



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

APR - 7 2006

Pursuant to section 1848(d)(1)(E)(ii) of the Social Security Act (the Act), we are providing you with our estimate of the 2007 physician fee schedule (PFS) update, conversion factor, sustainable growth rate (SGR), and the data used in making our estimates.

Table 2 shows that spending on SGR-related drugs decreased. However, the bulk of this decrease is attributable to the revisions in drug pricing in 2004 and 2005. Table 2a shows that growth in the volume and intensity of physician-administered drugs more than offset the 2005 revisions in drug pricing.

Table 2a: 2003-2005 Growth in Physician-Administered Drug Spending

Factors of Drug Spending	2003	2004	2005
Drug Pricing	1.9%	-11.7%	-21.1%
Beneficiary Enrollment	2.6%	1.3%	0.2%
Volume and Intensity	18.8%	24.6%	22.7%
Total	24.2%	11.5%	-3.0%

3/ Préciser la part des dépenses de médicaments (en valeur relative et en valeur absolue) au sein des dépenses d'assurance maladie, ainsi que son évolution au cours des cinq dernières années.

Aujourd'hui les dépenses de médicament représentent environ 10,5% des dépenses totales de santé aux Etats-Unis.

La part publique de ces dépenses avoisine, depuis la mise en application de la partie D de Medicare au 1^{er} janvier 2006, les 40%. Cette dépense se répartie à 55% pour Medicare, 28% pour Medicaid, le reste - 28% - étant dévolue aux autres dépenses de l'Etat Fédéral et des Etats fédérés.

La part des dépenses de médicament au sein des dépenses d'assurances maladie est publiée régulièrement par les CMS¹²¹.

source : CMS	2001	2002	2003	2004	2005	2006 (est.)	2007 (est.)	2008 (est.)
Dépenses Nationales de Santé (NHE) / Md USD	1469,6	1602,8	1733,4	1858,9	1987,7	2122,5	2262,3	2420
Part des NHE sur Fonds publics / Md USD	661,1	722,1	777,7	838	902,7	992,9	1057,8	1133,4
% NHE sur Fonds publics	45,0%	45,1%	44,9%	45,1%	45,4%	46,8%	46,8%	46,8%
Médicament de prescription (Rx) / Md USD	138,6	157,9	174,6	189,7	200,7	213,7	229,5	247,6
Médicament de prescription % dépenses de santé	9,4%	9,9%	10,1%	10,2%	10,1%	10,1%	10,1%	10,2%
Valeur absolue Rx sur fonds publics / Md USD	33	39,3	46,1	51,8	54,6	84,1	92,2	103,3
Rx sur fonds publics %	23,8%	24,9%	26,4%	27,3%	27,2%	39,4%	40,2%	41,7%

L'augmentation relative de la part des médicaments dans les dépenses de santé s'explique notamment par la mise en place, au 1er janvier 2006, de la partie D de Medicare.

¹²¹ <http://www.cms.hhs.gov/NationalHealthExpendData/downloads/proj2006.pdf>

Source: Employee Benefit Research Institute estimates from CMS - June 11, 2007

4/ Présenter l'évolution, au cours des cinq dernières années, des dépenses de promotion des médicaments engagées par les laboratoires pharmaceutiques, ainsi que les règles applicables en la matière.

Le droit de la publicité aux Etats-Unis est défini par le premier amendement de la Constitution américaine et notamment par la disposition sur la liberté d'expression.

La *Federal Trade Commission*, FTC est l'agence américaine en charge de la réglementation de toute la publicité, à l'exception de celle des médicaments de prescription et des dispositifs médicaux réglementés par la FDA. La FTC s'assure que les publicités sont véridiques et non trompeuses pour les consommateurs.

La publicité pour les médicaments OTC est réglementée par la FTC, l'étiquetage par la FDA.

Les laboratoires doivent soumettre à la FDA leur publicité quelle que soit la forme choisie lors de la diffusion de celle-ci pour avis. Si celle-ci n'est pas conforme à la réglementation, la FDA peut la faire retirer définitivement ou demander au laboratoire de la modifier.

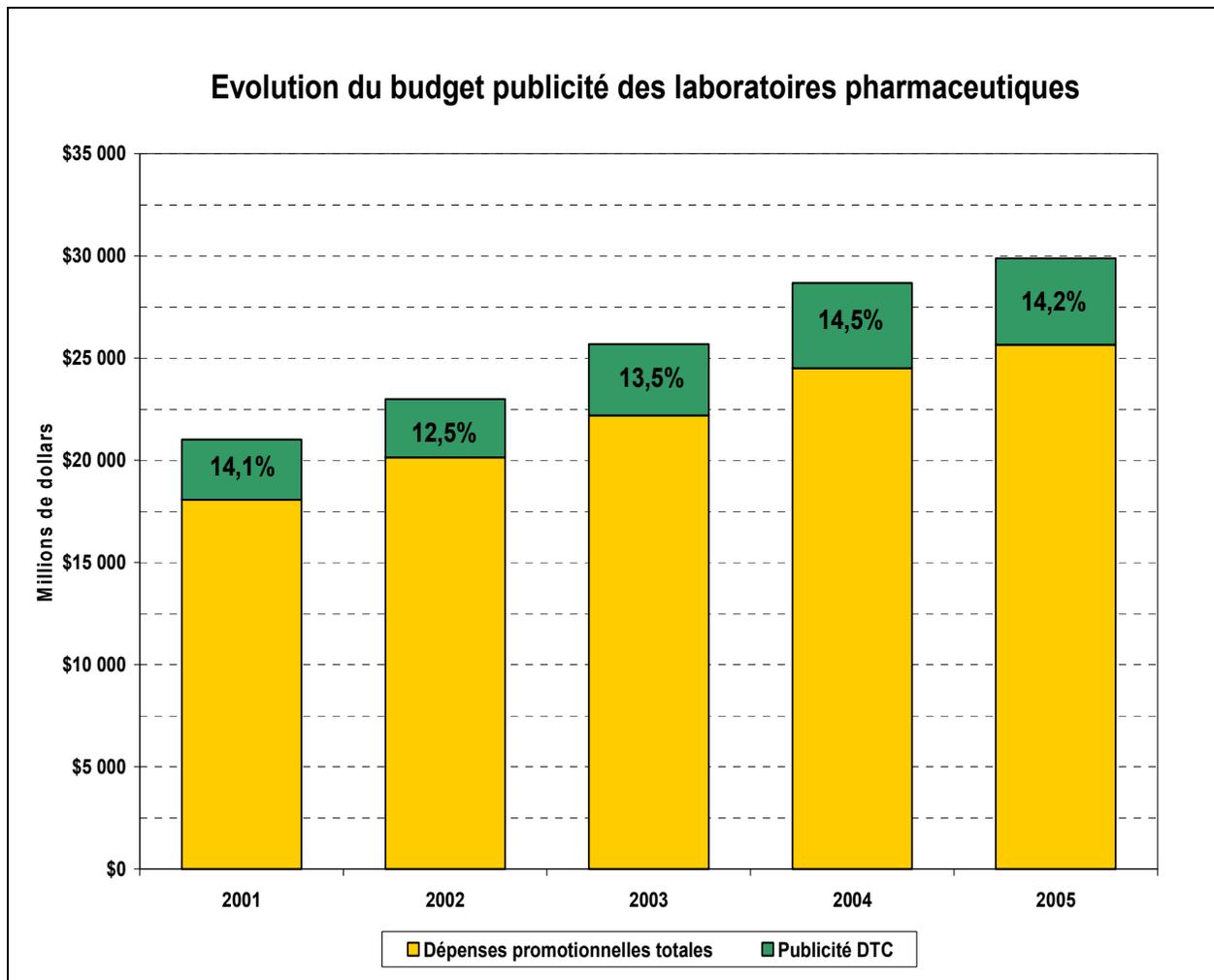
Depuis septembre 2007, le PDUFA IV¹²² prévoit que les laboratoires paient désormais à l'agence une redevance s'ils souhaitent une évaluation de leur publicité DTC avant la diffusion de celle-ci. Ces redevances permettront à la FDA d'embaucher de nouveaux évaluateurs afin d'accélérer le processus d'évaluation des publicités DTC.

La réglementation américaine interdit toute publicité concernant les produits en phase d'essais cliniques. Le laboratoire ne peut communiquer aucune donnée de sécurité ni d'efficacité du produit en cours d'investigation dans le but de promouvoir le futur médicament. Cependant les échanges scientifiques entre les différents partis impliqués dans les essais (FDA, laboratoire(s), IRB, etc.) sont fortement encouragés. De plus les médicaments en phase d'essais cliniques doivent être dispensés gratuitement aux patients inclus dans l'essai sauf accord spécifique préalable de la FDA.

Aucune limite n'est imposée aux laboratoires quant à leurs dépenses en matière de publicité. Au cours des 10 dernières années le budget consacré par les laboratoires pharmaceutiques pour la promotion de leurs produits auprès des patients (publicité Direct to Consumer, DTC) a augmenté de 330%. La publicité DTC ne représente cependant que 14% des 30 milliards de dollars consacrés par l'industrie pharmaceutique au marketing de leurs médicaments¹²³.

¹²² PDUFA : Programme quinquennal créé en 1992 instaurant le principe de redevances payées par les laboratoires pour leurs demandes d'AMM, leurs produits déjà sur le marché et leurs établissements. Le PDUFA IV a été adopté en septembre 2007.

¹²³ « *A decade of DTC advertising of Prescription Drugs* » Julie M. Donohue, Marisa Cevalco, Meredith B. Rosenthal, New England Journal of Medicine, 2007; 357:673-81



5/ Le cas échéant, présenter les mécanismes permettant à l'Etat (ou à la sécurité sociale) de maîtriser les dépenses de médicament. Des réformes ont-elles été menées en ce sens au cours des dernières années ? Dans ce cas, préciser leur impact sur le secteur de l'industrie pharmaceutique et sa reconfiguration éventuelle.

Si plus de 40% de la dépense en médicament est pris en charge par la collectivité, les mécanismes de régulation restent – à l'exception de la *Veteran Health Administration* – du domaine du secteur privé.

① Regulation par le marché

Hormis le cas spécifique de la *Veteran Health Administration*, déjà évoqué en partie 2, le programme le plus important concernant la prise en charge des médicaments est la réforme du programme Medicare. Le 1er janvier 2006, des millions de seniors américains ont pu bénéficier d'une prise en charge partielle de certains médicaments de prescription par le gouvernement fédéral américain.

Ainsi 22,5 millions des 43,1 millions de bénéficiaires de Medicare ont adhéré au « *Medicare Prescription Drug Program* », la partie D du programme Medicare. Les bénéficiaires ont pu joindre un « plan médicaments » (« *prescription drug plan* » ou PDP) et bénéficier des autres avantages de Medicare sur une base de remboursement à l'acte, ou alors opter pour un réseau de soins « *Medicare advantage* » qui prend en charge tant les médicaments en ambulatoire que les actes pris en charge par les autres volets de Medicare.

L'estimation du montant de la facture liée à la mise en place de la seule partie D du programme est significative des enjeux : 37,4 milliards de dollars en 2006 et près de 746 milliards de dollars pour la prochaine décennie.

Si la réforme de Medicare contient des dispositions qui interdisent explicitement au gouvernement de négocier directement les tarifs avec les laboratoires pharmaceutiques, la question du niveau des prix des médicaments reste légitime. Sur un plan philosophique, les vertus de l'économie de marché devraient limiter la croissance des dépenses. Plus pragmatiquement, le paiement par l'assuré d'une franchise et d'un ticket modérateur particulièrement importants devrait permettre une limitation des coûts pour le gouvernement fédéral.

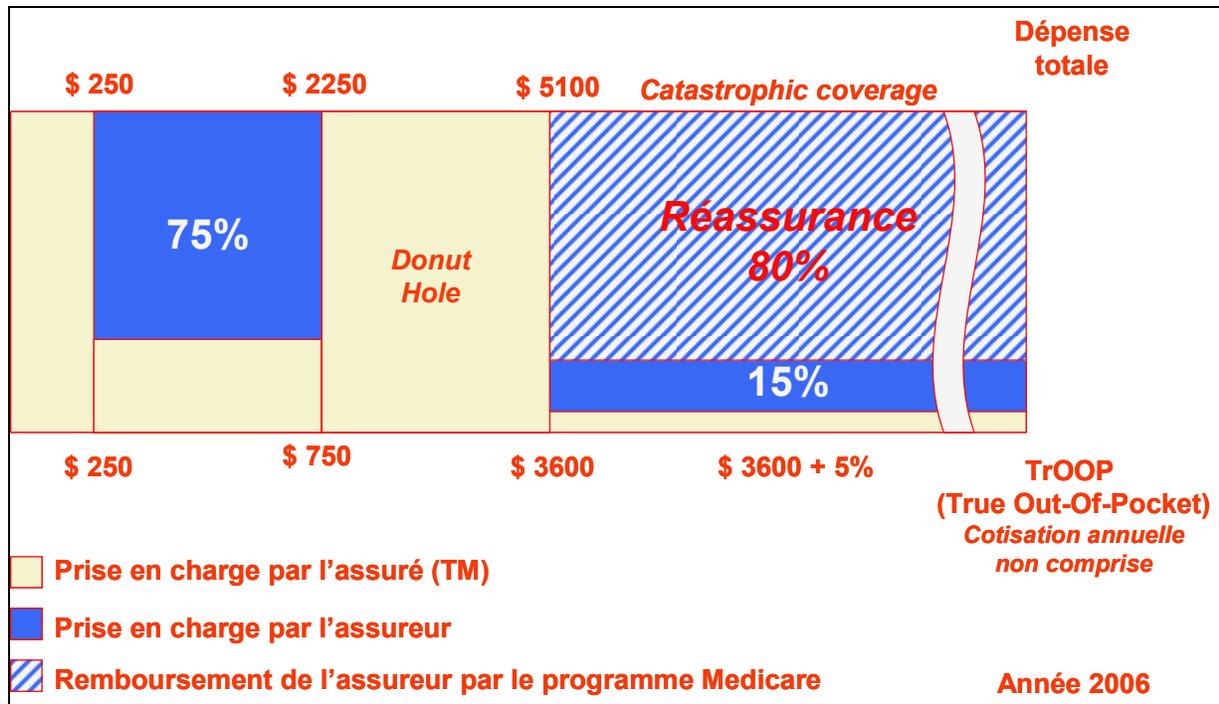
La population cible de Medicare est responsable de près du quart du chiffre d'affaire mondial de l'industrie et, du fait des déficits publics croissants, la pression de l'Etat ne pourra que s'accroître dans les prochaines années. En 2010, la part de marché des achats fédéraux de médicament pourrait être de l'ordre de 40 à 50% contre 16% aujourd'hui. Une pression sur l'industrie pharmaceutique semble donc inéluctable : que cela soit par des mécanismes de marché (concentration des plans médicaments et donc augmentation du pouvoir de négociation en défaveur de l'industrie) ou par la mise en place de prix contrôlés (à l'instar de ce que l'on retrouve aujourd'hui au sein des VA, le système de soins des vétérans américains).

PARTIE D DE MEDICARE : UNE STRUCTURE DE REMBOURSEMENT COMPLEXE QUI DEVRAIT BENEFICIER AUX PLUS DEMUNIS.

Les seniors souscrivant à la partie D de Medicare (coût de l'assurance complémentaire de l'ordre de 32,20 dollars par mois) ont, depuis 2006, une couverture plus complète aux médicaments de prescription. Dans

ce cadre, le plan santé prend en charge, après une franchise de 250 dollars, 75% des coûts en médicaments lorsque le paiement annuel est inférieur à 2250 dollars et 95% (dont réassurance de l'Etat à hauteur de 80%) lorsque le co-paiement annuel de l'assuré aura dépassé 3600 dollars. Entre ces deux niveaux, la dépense reste à la charge de l'assuré. On parle aux Etats-Unis de « *donut hole* », le *donut* étant un beignet rond troué en son centre.

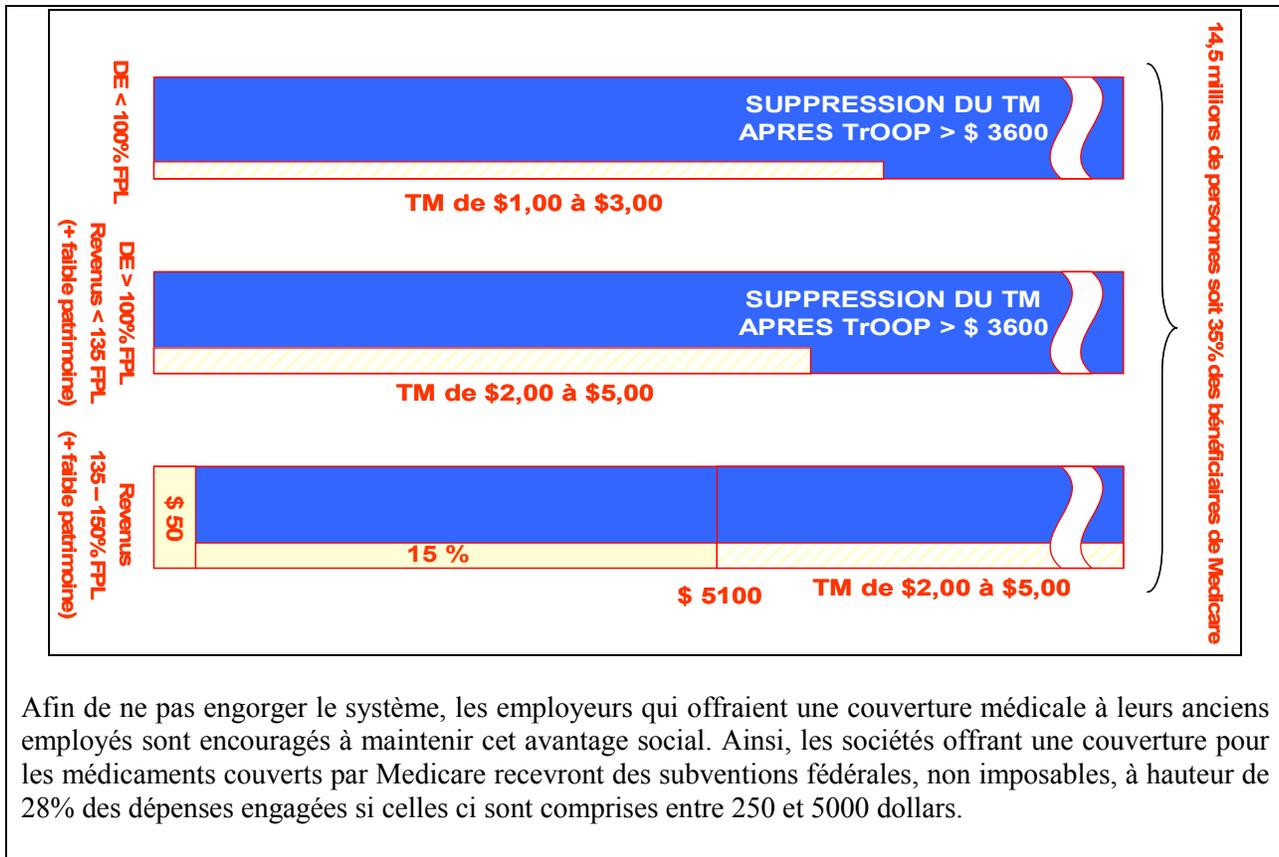
Pour simplifier le tout, les plans médicaments peuvent faire varier les niveaux de co-paiement si le montage retenu ne modifie pas la philosophie du schéma initial (montant à la charge de l'assuré et couverture catastrophique)...



La participation du gouvernement peut cependant varier en fonction du niveau de revenu du patient. Ainsi, l'Etat fédéral se substitue aux patients les plus pauvres pour les paiements des cotisations et des schémas de prise en charge améliorés ont été mis en place. Le niveau de pauvreté est calculé par rapport au seuil fédéral de pauvreté (*FPL, Federal Poverty Level* – 9570 dollars pour une personne seule et 12830 dollars pour un couple en 2005) et au patrimoine disponible.

L'aide au plus démunis est incontestablement au centre de la réforme. Ainsi, dès la mise en place du programme, 10,6 millions de seniors dont les revenus sont inférieurs à 150% du FPL adhèrent à Medicare. Parmi ceux-ci, 4,83 millions ne possédaient aucune assurance pour l'achat de médicaments.

Sur le fond, l'accès aux médicaments reste problématique. Surtout pour la classe moyenne de la population. Ainsi, 2,4 millions de patients dont les revenus sont inférieurs à 150% du FPL ne pourront bénéficier des subsides publics du fait d'un patrimoine – hors résidence principale – supérieur à 6000 dollars. Pour ces seniors, le « *donut hole* » risque d'être dur à digérer...



Afin de ne pas engorger le système, les employeurs qui offraient une couverture médicale à leurs anciens employés sont encouragés à maintenir cet avantage social. Ainsi, les sociétés offrant une couverture pour les médicaments couverts par Medicare recevront des subventions fédérales, non imposables, à hauteur de 28% des dépenses engagées si celles ci sont comprises entre 250 et 5000 dollars.

Au niveau industriel, les premières conséquences de la réforme de Medicare se font désormais ressentir. Si les stratégies des principaux groupes pharmaceutiques divergent, il est possible de trouver 4 points communs :

- rééquilibrage (et re-calibrage) des forces de ventes (il est désormais plus important de bien positionner son produit dans les formulaires des plans santé que de faire pression sur le prescripteur) ;
- les réductions des marges poussent les laboratoires à se réorganiser pour essayer de trouver des gains de productivité, gains qui pourraient contrebalancer les pertes de marges ;
- essoufflement du modèle « block buster », les nouveaux produits génèrent des chiffres d'affaires moindres que dans le passé d'où une importance accrue du développement extérieur pour fournir de nouvelles molécules (in-licensing de nouveaux produits et croissance externe) ;
- importances accrues des démonstrations de pharmaco-économie.

Reforme de Medicare & restructuration chez Pfizer

Le 22 janvier 2007, Pfizer annonçait la mise en œuvre, à l'échelle mondiale, d'un plan visant à préserver sa compétitivité et à renouer avec la croissance via l'optimisation de son organisation, la réduction de ses coûts et l'accroissement de sa productivité. Cette transformation en profondeur s'accompagne de la suppression, d'ici à la fin de l'année 2008, d'environ 10% des effectifs mondiaux, soit environ 10 000 postes (incluant les 2200 suppressions de postes déjà annoncées, fin 2006, au sein de la filière visite médicale aux Etats-Unis) et de la fermeture de 7 sites à travers le monde.

Le plan identifie par ailleurs les objectifs suivants:

- la reconfiguration de l'outil de production, appelé à passer de 93 sites en 2003 à 48 sites en 2008 ;
- la réorganisation de l'activité pharmaceutique en quatre entités, ainsi que celle de la recherche et développement par domaines thérapeutiques;
- **la fermeture de deux sites de production américains, de plusieurs centres de recherche dans le Michigan, au Japon et en France** ;
- une économie annoncée de 1 milliard de dollar par an dès 2008 ;
- de nouveaux investissements en R&D.

Pfizer avait accumulé les difficultés en 2006 : perte de brevet de son antidépresseur Zoloft® et de son antibiotique Zithromax® et arrêt brutal, du à certains effets indésirables, du développement du *torcetrapib* (hypolipidémiant qui devait prendre le relais de Lipitor®, le médicament phare du groupe), son candidat médicament le plus avancé. Pfizer commercialise plusieurs molécules dont le brevet s'apprête à tomber dans le domaine public (menace sur 8,7 milliards de dollars de chiffre d'affaires annuel du groupe d'ici à 2011). La mise en place de la partie D de Medicare ne semble pas étrangère à cette restructuration, au moins pour ce qui concerne la réduction des effectifs de la force de vente.

② Mécanismes de régulation indirects:

→ « False Claims Act, FCA », un texte ancien – plus que jamais d'actualité

Suite à l'augmentation des affaires de corruption dans les marchés de défense et aux profits indécents de certains acteurs économiques lors de la guerre de sécession, le gouvernement américain a adopté le FCA dès 1863. Cette loi donne à tout citoyen le droit de poursuivre au civil n'importe quelle entreprise qui, à son avis, a fraudé le gouvernement américain. Un juge de première instance entend l'affaire et le gouvernement peut décider de prendre part à l'action. S'il conclut à la fraude, le juge peut condamner le coupable à rembourser jusqu'à trois fois la somme volée. Une commission pouvant atteindre 30% des sommes récupérées par le gouvernement est alors versée au dénonciateur, le *whistleblower*.

Ce texte est de plus en plus utilisé pour contraindre les groupes pharmaceutiques à limiter leur tarif. Depuis 2001, l'application du texte aura déjà coûté plus de 4 milliards de dollars à l'industrie pharmaceutique. La majorité des condamnations repose en effet sur une fausse déclaration [intentionnelle] par l'industriel du « *Best Price* » servant de base au calcul des remboursements par Medicaid ou sur l'écart entre le montant du remboursement et le coût d'acquisition d'un médicament administré par un médecin dans la cadre de la partie B de Medicare.

Devant la complexité des procédures de fixation des tarifs des médicaments achetés par l'Etat, l'industrie ne semble pas –hormis les cas de fraude caractérisée- la seule à blâmer. Le FCA devient incontestablement un outil de régulation économique. C'est tout du moins un des arguments avancés par John Kling, un des vice-présidents de Dey : « *Quand pratiquement une industrie entière est poursuivie - comme cela a été le cas avec les procès pour fraude aux prix engagés dans tout le pays par des douzaines de procureurs - cela indique que le véritable problème n'est pas le comportement de l'industrie mais plutôt le système de remboursement mis en place par le gouvernement* ».

→ Autorisation de la réimportation de médicament vers les Etats-Unis

Des propositions de loi, autorisant la réimportation de médicament vers les Etats-Unis (et donc, *de facto*, des politiques de contrôle des prix des médicaments) sont régulièrement présentées au Congrès. Le

Président à indiqué qu'il utiliserait son droit de veto si un tel texte était voté. La polémique reste cependant ouverte.

6/ Dresser la liste des impôts, taxes et redevances touchant l'industrie du médicament, en précisant leur évolution (réglementation applicable, objectif poursuivi et rendement) au cours des cinq dernières années.

① Taxes & Redevances

Mis à part les taxes liées à l'enregistrement et à la soumission volontaire d'une publicité à la FDA, il n'y a pas, aux Etats-Unis, de taxes et redevances spécifiques à l'industrie pharmaceutique

Le « *Prescription Drug User Fee Act, PDUFA* » définit les honoraires de la FDA pour l'évaluation des dossiers de demande d'AMM et pour les autres procédures. Ceux-ci sont réévalués annuellement.

Il n'y a pas d'honoraires à verser à la FDA pour la soumission d'une IND (*Investigational New Drug*) ou d'une ANDA (*Abbreviated New Drug Application*). La mise en application d'honoraires pour la soumission de dossiers d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques est actuellement en discussion et pourrait être décrétée prochainement.

L'évaluation des dossiers de NDA (*New Drug Application*) et BLA (*Biologic Licence Application*) ainsi que leurs suppléments par la FDA sont soumis à des honoraires. Le demandeur doit également payer à la FDA des frais annuels pour son établissement de production et pour les produits déjà autorisés dont il est titulaire.

Des exonérations de ces honoraires existent pour les PME.

Catégorie	Honoraires
Demandes	
Nécessitant des données cliniques	\$1 178 000
Ne nécessitant pas de données cliniques	\$589 000
Suppléments nécessitant des données cliniques	\$589 000
Etablissement	
	\$392 700
Produits	
	\$65 030
Soumission pour avis d'une publicité DTC avant sa diffusion	\$83 000

Honoraires de la FDA pour l'année fiscale 2007-2008¹²⁴

② **Structure générale de la fiscalité américaine**

Source : Philippe Cahanin, Attaché Fiscal, Ambassade de France aux Etats-Unis

L'industrie pharmaceutique est soumise à la fiscalité générale. Il n'existe pas dans ce pays d'impôt spécifique à ce secteur.

¹²⁴ L'année fiscale 2007-2008 s'étend du 1^{er} octobre 2007 au 30 septembre 2008

L'administration fédérale, l'*Internal Revenue Service*, prélève un impôt progressif sur les sociétés et les personnes physiques, auquel s'ajoutent des impôts versés aux États. Les grandes villes collectent également des impôts sur le revenu des personnes et sur les bénéfices des entreprises. En conséquence, le taux final de l'impôt à payer variant fortement selon les États.

Fiscalité locale et étatique

Chaque État est en droit de prélever un impôt sur le bénéfice des sociétés, mais seulement pour l'activité imputable à l'État. Le bénéfice fiscal fédéral est en effet réparti entre les différents États où l'entreprise possède un *certificate to do business* et une présence physique, en fonction des salaires versés, des ventes, des immobilisations et des loyers payés.

Selon les États, les impôts sur les bénéfices peuvent être uniformes ou progressifs, avec des taux compris entre 1 et 12 %. Un impôt complémentaire est en général prélevé, soit sur les ventes, soit sur le capital. Quelques États ne prélèvent pas d'impôt sur les sociétés : Dakota du Sud, Nevada, Washington, Wyoming. Enfin, certaines villes prélèvent un impôt sur les bénéfices (8,85 % du résultat attribuable pour la ville à New York).

Selon les États, les impôts sur les bénéfices peuvent être uniformes ou progressifs. Les taux d'impôt sur les bénéfices pratiqués dans les principaux États : Californie 8,84 %, Colorado 4,63 %, Delaware 8,7 %, Floride 5,5 %, Géorgie 6 %, Illinois 4,8 %, Indiana 8,5 %, Massachusetts 9,5 %, New Jersey 9 %, New York State 7,5 %, Pennsylvanie 9,99 %, Virginie 6 %, Washington DC 9,975 %.

Fiscalité fédérale

L'impôt fédéral sur les bénéfices est progressif.

Les tranches de l'impôt sur les sociétés pour 2005

Bas de la tranche (en USD)	Haut de la tranche (en USD)	Taux
0	50 000	15 %
50 000	75 000	25 %
75 000	100 000	34 %
100 000	335 000	39 %
335 000	10 000 000	34 %
10 000 000	15 000 000	35 %
15 000 000	18 333 333	38 %
18 333 333	Infini	35 %

Le barème ne s'applique pas aux sociétés qui exercent une activité libérale (services juridiques, comptables, médecine, etc.) et dont la quasi-totalité du capital est détenu par les personnes qui fournissent effectivement les services. Les bénéfices de ces sociétés sont uniformément imposés au taux de 35 %.

Pour les exercices commençant après le 31 décembre 2004, les activités de production conduites sur le territoire américain ouvrent droit à une réduction d'impôt dont l'effet est d'abaisser de 3 points le taux d'imposition des bénéfices.

Si la société possède des activités imposées sur les bénéficiaires à l'étranger, un crédit d'impôt est accordé. Ce crédit est égal à l'impôt supporté à l'étranger, dans la limite de la formule (règle de plafonnement) :
crédit d'impôt = impôt américain x résultat fiscal étranger/résultat fiscal mondial.

Fiscalité indirecte des entreprises

Outre les impôts étatiques et communaux sur le revenu, deux taxes majeures existent aux États-Unis.

Ce sont :

- La taxe sur le chiffre d'affaires, *sales and use tax*. Elle se monte à 8,375 % à New York pour les ventes de détail, à 4 % pour les services et ne s'applique pas aux intermédiaires. Le taux pour la vente de détail est de 6 % en Californie, 4,5 % en Caroline du Nord, 5,75 % à Washington DC, 6 % en Floride, 6 % en Pennsylvanie et 6,25 % au Texas. Cinq États ne prélèvent pas de *sales and uses tax* : Alaska, Delaware, Montana, New Hampshire et Oregon.

- L'impôt foncier, *occupancy tax* ou *commercial rent tax*, calculé en pourcentage de loyer annuel (3,9 % du loyer à Manhattan, 0 % dans le reste de New York). Ce taux est très variable car il est fixé par les comtés. À Washington DC, la taxe foncière est de 0,96 USD par tranche de 100 USD pour les particuliers et de 1,85 USD pour les locaux commerciaux. Ne sont soumises à cet impôt que les entreprises dont les loyers annuels dépassent un certain plafond (250 000 USD à New York).

③ Production Pharmaceutique Offshore : le cas particulier de Porto Rico

Les habitants de Porto Rico ne sont pas soumis aux taxes fédérales en vigueur aux États-Unis, l'île ayant son propre régime fiscal. Les biens produits à Porto Rico peuvent néanmoins être exportés vers le marché des États-Unis sans aucune taxe particulière.

Porto Rico propose ainsi l'un des éventails d'incitations fiscales les plus attractifs au monde. Le gouvernement a mis en place une série d'incitations fiscales afin de rendre plus simple et moins coûteuse l'installation d'entreprises sur son territoire. La plupart de ces incitations sont réunies dans une loi de 1998 (*The Puerto Rico Incentives Act of 1998*) qui contient, entre autres : un crédit d'impôt fixé à 25% pour l'achat de biens produits sur place et à 30% pour le personnel étranger résidant sur l'île. A cela s'ajoute une déduction de taxes fixée à 15% pour les charges salariales de production, 200% pour les dépenses de formation et 200% pour les dépenses de recherche et de développement.

Porto Rico a su au mieux tirer profit de son statut particulier: associée aux États-Unis, l'île n'est pas pourtant pas un État de plus, mais une entité ayant son propre régime fiscal. Dès lors, les entreprises américaines peuvent s'y installer tout en bénéficiant d'un régime fiscal avantageux et de la stabilité offerte par les liens institutionnels avec les États-Unis. Ces mêmes entreprises peuvent par conséquent réduire leurs coûts sans prendre le risque de s'installer dans un pays dont elles redouteraient l'instabilité politique. Délocaliser au sein même des États-Unis : voilà sûrement la possibilité qui explique le dynamisme de l'île.

Le 10 avril 2007, le groupe Abbott inaugurerait l'ABL (*Abbott Biotechnology Limited*), son nouveau site de bio-production à Barceloneta, au nord de l'île. Ce site de 28 000 m², dont la construction nécessita 450 millions de dollars d'investissement, est destiné à produire Humira[®], le dernier anticorps monoclonal du groupe. Cette installation renforce un dispositif qui a transformé l'île en un pôle central de l'industrie pharmaceutique, possédant sur son sol le quart des capacités mondiales de bio-production. Des sites comme ceux d'Amgen et d'Eli Lilly, avec des capacités de fermentation respectives de 225 000 et de

126 000 litres, reflètent les investissements massifs des cinq dernières années : entre 2002 et 2007, 4 milliards de dollars ont contribué à ce développement.

En 2007, plus de 30 000 personnes sont directement employées par le secteur pharmaceutique, ceci correspond à environ 26% de la main d'œuvre employée par l'industrie de l'île. Dotés de qualifications de haut niveau, les salariés sont bilingues pour la plupart, ce qui facilite considérablement le management des entreprises internationales. Ces mêmes salariés sont de plus parmi les mieux payés de Porto Rico, puisque leur salaire moyen atteint \$16,30 par heure, à comparer aux \$11,00 de l'ensemble de l'île. Ils ne sont néanmoins pas les seuls à tirer profit de cette activité, puisque 96 000 emplois sont indirectement générés par l'industrie pharmaceutique, dans des domaines aussi variés que : la restauration, les services bancaires, l'ingénierie ou les moyens de transports.

En conséquence, le secteur pharmaceutique occupe une part essentielle dans le produit intérieur brut de l'île dont il constitue environ 25%, et surtout dans les exportations avec une valeur de \$35 milliards, soit 61% des exportations portoricaines en 2005.

Largement internationalisé, le secteur pharmaceutique réunit des entreprises de premier plan telles qu'Astra Zeneca (Royaume-Uni), Glaxo Smith Kline (Royaume-Uni), Roche (Suisse), Pfizer (Etats-Unis) et Amgen (Etats-Unis). La présence de trois bureaux de la *Food and Drug Administration* -à San Juan, Mayaguez et Ponce- est un autre indicateur de l'importance du secteur pharmaceutique à Porto Rico.

7/ Présenter, le cas échéant, les mesures fiscales visant à favoriser la recherche dans ce secteur (dispositif applicable, coût, analyse de l'efficacité du dispositif si elle existe) : amortissement accéléré ; crédit d'impôt ; déduction ; avantages au profit des chercheurs.

Il n'existe pas à proprement parler de structure spécifique fédérale en matière de soutien aux politiques industrielles. Si la recherche et développement font l'objet d'un effort particulier (notamment grâce aux financements massifs par les NIH, allocation annuelle de 28 milliards de dollars), le gouvernement fédéral n'a jamais réellement souhaité la création d'une agence de l'innovation industrielle à la française. Dès lors c'est avant tout l'énorme budget fédéral qui soutient indirectement l'industrie.

Le *Department of Commerce* (DoC) comporte plusieurs directions, qui tentent de promouvoir une forme de soutien industriel, sans néanmoins de grands moyens. L'*Economic Development Administration*¹²⁵ (EDA) s'intéresse au développement économique en général, via des programmes de subventions ciblés. De même, la *Technology Administration*¹²⁶ (TA) dispose d'un programme de promotion des technologies, l'ATP (*Advanced Technology Program*¹²⁷), visant à co-financer des programmes d'innovation technologique. Doté d'un budget de 79 millions de dollars en 2006, l'ATP voit chaque année son existence remise en cause. Ainsi, l'administration a proposé pour l'année 2007 la suppression pure et simple du programme. Néanmoins, le Congrès a toujours souhaité son maintien, car il représente l'un des derniers programmes fédéraux de soutien au développement des technologies.

Il existe cependant des aides au niveau des Etats fédérés en fonction des priorités affichés par ces Etats. Ces Etats, par des politiques appropriées, peuvent accélérer et faciliter le développement d'entreprises de biotechnologies et la recherche associée. Les financements locaux cherchent à réduire des différentiels entre des environnements moins favorables. L'exemple de la Californie montre cependant, car il n'y a pas d'aide particulière, que c'est la présence d'un capital risque dynamique liée à une recherche universitaire de haut niveau pratiquant un transfert de technologies d'envergure, qui engendre le plus de création d'entreprises.

¹²⁵ <http://www.eda.gov>

¹²⁶ <http://www.technology.gov>

¹²⁷ <http://www.atp.nist.gov>

8/ De manière plus générale, présenter les éventuelles mesures prises au cours des dernières années pour développer le secteur de l'industrie pharmaceutique dans ce pays. Faire notamment le point sur la législation applicable en matière de propriété intellectuelle.

① Propriété intellectuelle

En 1984, les Etats-Unis adoptait « *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984, Pub. L. No 98-417* » (réglementation plus connue sous le nom du *Hatch-Waxman Act*) qui permet aux industriels de « rattraper » une partie des délais de traitement des dossiers par la FDA. Ainsi, la durée de l'extension du brevet correspond à la moitié du temps entre le début des essais cliniques et le dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché plus l'intégralité de la période de traitement de ces demandes. Cette durée d'extension est toutefois limitée à 5 années. Ces dispositions ne concernent cependant pas les produits biologiques.

Dans le cadre des accords de l'OMC, la durée des brevets concernant les produits pharmaceutiques a été portée, par un texte du 1er janvier 1995, de 17 à 20 ans.

② FDA : Sous couvert de protection de la santé publique, un des outils majeurs de la politique industrielle américaine dans le secteur bio-pharmaceutique

Cette politique a été initiée en 1983 avec la mise en place de la législation sur les médicaments orphelins. La FDA a ainsi mis en place un cadre juridique propre, individualisé, forgé de toutes pièces qui leur confère un statut particulier créateur de droits. Les start-up de l'époque (Genentech, Biogen, Amgen, Genzyme...) se sont alors littéralement ruées sur le marché des médicaments orphelins, tentées par les incitations fiscales et surtout par l'exclusivité commerciale de 7 années que garantissait l'*Orphan Drug Act*. Un monopole d'autant plus intéressant que la réglementation sur les brevets protégeait alors mal les découvertes en matière de biotechnologies. Dans ce cadre, afin de soigner les enfants atteints de nanisme, Genentech a en effet lancé une hormone de croissance synthétique sur laquelle il a bâti son succès. Amgen a de son côté, élaboré son médicament vedette, l'Epogen®, une protéine destinée à lutter contre les anémies sévères. Biogen a commercialisé, pour traiter la sclérose en plaque, l'interféron alpha...

La même stratégie a été utilisée pour le développement d'autres champs thérapeutiques. La période d'exclusivité d'un médicament peut ainsi être prolongée de 3 à 5 ans en cas de développement innovant d'un médicament existant sur le marché (ex : nouvelle indication, nouveau dosage, etc.). Cette exclusivité est étendue de 6 mois pour les médicaments pédiatriques et de 180 jours pour le premier générique autorisé.

Réglementation		Période d'exclusivité
Hatch-Waxman	Nouvelle entité moléculaire	5 ans
	Modification du RCP	3 ans
Orphan Drug Act		7 ans
Pediatric Rule		6 mois

→ *Cas particulier des génériques autorisés*

Un générique autorisé est défini comme le premier générique recevant une autorisation de mise sur le marché lors de l'expiration du brevet du médicament princeps. La loi octroie à ce premier générique une période d'exclusivité de 180 jours.

Le laboratoire titulaire de l'AMM du princeps, possédant donc toutes les informations nécessaires (sécurité, efficacité, qualité et production), est en général dans la meilleure position pour être le premier à déposer un dossier abrégé de demande d'AMM pour le générique et à obtenir cette AMM. Ceci permet aux laboratoires princeps de gérer efficacement la fin de cycle de leur produit princeps et ainsi de réduire l'impact sur leurs revenus de la perte de brevet de leur produit innovant. Par exemple le prix du premier générique bénéficiant donc d'une protection de 180 jours sera plus élevé en l'absence de concurrence.

→ *Cas particulier : les bio-similaires*

Aux Etats-Unis, la problématique des modalités d'autorisation de mise sur le marché des génériques de produits biologiques, sur la base d'un dossier abrégé, n'est pas encore résolue. Des considérations réglementaires et juridiques ralentissent la mise en application de la procédure d'autorisation des biosimilaires ou « *follow on biologics, FOB* » aux Etats-Unis. Ce débat a débuté à l'approche de l'expiration des brevets de nombreux produits biologiques de la première génération, les laboratoires génériques exerçant une pression sur l'Agence et les pouvoirs publics, afin de mettre sur le marché des génériques de ces « *blockbusters* ».

Les médicaments et les produits biologiques sont historiquement, aux Etats-Unis, réglementés par des systèmes différents, le FDCA pour les médicaments et le PHSA pour les produits biologiques. Une disposition spécifique du « *Hatch-Waxman Act* » précise que les produits biologiques ne sont pas concernés par les modalités de ce texte.

Les tentatives de mise sur le marché de biosimilaires d'insuline et d'hormone de croissance en se fondant sur certaines données des laboratoires propriétaires des princeps s'expliquent par le fait que ces 2 spécialités avaient initialement été enregistrées comme produits chimiques et non pas comme produits biologiques, et rentrent à ce titre dans le cadre des dispositions du *Hatch-Waxman Act*. La complexité structurale de ces molécules impose cependant des comparaisons qui ne se limitent pas au niveau du produit fini. Dans le cadre de la procédure 505 (b) (2), il peut être fait référence, dans la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un bio-générique, à des évidences d'efficacité et de sécurité figurant dans la demande originale de mise sur le marché. Selon les défenseurs des laboratoires propriétaires, la FDA ne devrait pas pouvoir utiliser – sans enfreindre les lois protégeant le secret d'affaires – des données propriétaires issues d'une NDA ou d'une BLA pour autoriser la mise sur le marché d'un bio-générique.

Une propriété intellectuelle qui pourrait s'effriter

Les récents dérapages de certains membres du Congrès sur les licences obligatoires (licences obligatoires obtenues dans le cadre des accords ADPIC de l'OMC par la Thaïlande), les débats autour de la réimportation de médicaments et la probable mise en place d'un mécanisme d'autorisation des biosimilaires sont autant d'éléments qui, pour les responsables de groupes pharmaceutiques, portent atteinte à la propriété intellectuelle.

La montée en puissance de la GPhA (association de producteur de générique) n'est pas étrangère à ces évolutions.

9/ De manière générale, quel jugement portez-vous sur l'attractivité globale de ce pays pour l'industrie pharmaceutique, en comparaison notamment avec la France.

Les Etats-Unis restent le principal marché du médicament. Néanmoins, le paysage américain pourrait perdre une partie de son attrait pour les principaux groupes pharmaceutiques.

① Au niveau de la Recherche fondamentale

→ Pénurie de main d'œuvre qualifiée

→ **Un risque de limitation du champ de la recherche : Aux Etats-Unis, l'avortement quoique autorisé reste contesté. La promulgation en 1995 par le Sénat d'une loi¹²⁸ « interdisant tout financement public destiné à la création d'un ou plusieurs embryons humains à des fins de recherche et à une recherche fœtale où ceux-ci sont détruits, éliminés ou volontairement soumis à des risques de blessures ou mort dans de pires conditions de traitement que celles auxquelles sont soumis les fœtus in utero » montre l'attachement à cette interdiction sur l'avortement. L'industrie est particulièrement sensible à une éventuelle interdiction d'utilisation de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires humaines.**

② Essais cliniques

Il nous a été indiqué par les *National Institute of Health, NIH* qu'il était généralement plus coûteux de conduire des essais cliniques aux Etats-Unis que dans d'autres pays et que le recrutement des patients était particulièrement délicat, en particulier pour les maladies rares.

Selon une étude publiée en juin 2000 par l'*Office of Inspector General* du HHS, « *Recruiting Human Subjects / Pressures in Industry-Sponsored Clinical Research*¹²⁹ », les principales attentes des industriels se focalisent sur 3 points (cf. p. 14 et suivantes)

- limiter l'augmentation du temps de développement des nouveaux médicaments ;
- améliorer la capacité de recrutement des sujets ;
- rechercher des sites pouvant mener des essais cliniques avec efficacité (passage du public vers le privé).

Certaines personnes interrogées craignent une application contraignante du « *Pediatric Research Equity Act of 2003* » adopté par le congrès américain le 19 novembre 2003. Ce texte donne à la FDA les bases légales pour mettre en application les éléments définis par la « *Pediatric Rule* » de 1998¹³⁰. **C'est par**

¹²⁸ loi 1995 US ART, Public Law 105-277, section 511, 45CFR46 -§a - et section 498 du Public Health Service Act (42 USC 289 g (b))

¹²⁹ <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-97-00195.pdf>

¹³⁰ La « *Pediatric Rule* » exige des études pédiatriques sur certains médicaments et produits biologiques nouveaux ou commercialisés. Ces médicaments devront faire l'objet d'essais auprès des patients pédiatriques, à moins que l'exigence ne soit levée. Ce texte autorise également la FDA à exiger des études

exemple grâce à ce texte que la FDA a pu, en 2006, repousser la commercialisation en OTC de Plan B (pilule du lendemain).

③ Un environnement réglementaire de moins en moins adapté aux exigences actuelles

Andrew von Eschenbach, le commissaire de la FDA, dressait en mai 2007 un constat dénué d'ambiguïté. Son organisation n'est plus adaptée à l'environnement actuel. Pour le Commissaire, le métier de base de son agence devrait être le recueil, la gestion et la dissémination d'informations. Or aujourd'hui l'agence ne tire que peu profit des données générées, manque de ressources pour gérer les données actuelles (le budget de la FDA pour l'année fiscale 2006, 1,84 milliards de dollars était inférieur au budget alloué au système éducatif public du comté de Montgomery) et ne sait pas recueillir les données générées une fois qu'un produit est commercialisé (moins de 1% des cas d'effets indésirables remontent jusqu'à la FDA).

④ Marché : manque de visibilité et de prédictabilité des conditions d'opération

L'infrastructure même du système de santé américain est dans une situation délicate. Dès 2001, des affaires majeures de contrefaçon ont montré la faiblesse du système de distribution américain. Le système hospitalier, du fait de la politique induite par Medicare (assurance médicale fédérale des seniors) risque de ne pas être en mesure de prendre en charge le flux de personnes âgées généré par le vieillissement des baby boomers...

Le nombre de non assurés est en hausse constante, atteignant 47 millions d'Américains en 2006 (15,9% de la population), alors même que les dépenses de santé sont les plus élevées au monde et que la qualité des soins fournis est discutable. Les coûts de santé devraient atteindre 4,4 trillions de dollars en 2015 soit 22% du PIB. Evolution difficilement compatibles avec la situation économique du pays lorsque l'on sait que plus de 50% de cette dépense est réglée par un financement public.

La mise en place de l'équivalent américain du DMP et des portails de *e-santé* devraient permettre de rationaliser certaines pratiques. Mais c'est l'architecture même du système de santé qui est à revoir. Basé sur une logique d'offre, ce dernier évolue peu à peu.

L'industrie pharmaceutique, qui a longtemps été un des principaux soutiens des républicains, se trouve aujourd'hui orpheline. Les démocrates devraient dominer le paysage politique et surtout, l'industrie ne bénéficie plus de la bienveillance des autres pans de l'économie. Pourtant, les divergences de position entre démocrates et républicains rendent peu probable l'adoption d'une réforme fédérale significative par le Congrès avant les prochaines échéances électorales.

pédiatriques pour des médicaments et des produits biologiques déjà mis en marché mais à l'égard desquels il existe un besoin impératif d'études.

La nécessaire réforme des systèmes de santé aux Etats-Unis ne permet pas aujourd'hui de déterminer quelles seront les conditions d'opération de l'industrie à partir des années 2010.

⑤ Un risque juridique sans précédent

Le risque juridique vient noircir encore ce tableau. Multiplication des *class actions* liées à la responsabilité du fait des produits (20 milliards de dollars payés par Wyeth pour le *fenfluramide*, Merck pourrait perdre 50 milliards suite à la commercialisation de Vioxx[®]), montée en puissance des *Whistleblowers* (4 milliards de dollars d'amendes depuis 2001)... Tout se passe comme si cette industrie était, après les fabricants de tabac et les chaînes de *fast food*, la nouvelle cible des *plaintif lawyers*.