

# SYNTHESE

## INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : INNOVATION ET ECONOMIE DU SECTEUR

### *ELEMENTS DE REFLEXION*

Etude réalisée pour les Laboratoires Internationaux de Recherche  
par



Véronique Toully  
Vincent Zaksak



Annie Chicoye  
Pascale Guioth



## L'OBJET DE CETTE ETUDE

---

Un fait indéniable et rarement critiqué est le rôle fondamental du médicament dans la stratégie thérapeutique de pathologies qui mettent en jeu le pronostic vital : maladies cardiovasculaires, cancers, infection à VIH... Cette contribution majeure à l'amélioration de l'état de santé des populations et de leur qualité de vie est néanmoins aujourd'hui régulièrement oubliée au profit de critiques de plus en plus fréquentes du niveau de la dépense de médicaments, qui s'accompagnent d'une mise en exergue de la bonne santé financière de l'industrie pharmaceutique.

Il est vrai que ce secteur industriel a affiché sur les dernières années un haut niveau de performances économiques. Ainsi, la comparaison intersectorielle menée dans cette étude place l'industrie pharmaceutique au premier rang de 13 secteurs étudiés en termes de rentabilité opérationnelle en 2000, suivie de près par l'industrie pétrolière et les industries de haute technologie. Cet état de fait a d'ailleurs conduit les décideurs publics de nombreux pays européens, dont la France, à faire du médicament une des principales variables d'ajustement de la maîtrise des dépenses de santé, faisant passer au second plan l'impact des politiques publiques sur l'économie générale de ce secteur industriel. Néanmoins les conséquences de celles-ci dans la partition mondiale de cette industrie commencent à être perçues.

Les performances passées ainsi que les apports majeurs de l'industrie pharmaceutique en termes d'innovations thérapeutiques sur les 20 dernières années ne doivent pas cacher les signes tangibles de fragilisation du secteur qui apparaissent depuis les derniers mois. En témoignent notamment les sanctions récentes imposées par les marchés financiers à certaines valeurs pharmaceutiques.

Une nouvelle donne bouleverse donc d'ores et déjà l'équilibre économique d'un secteur pour lequel, nous le verrons, les décisions prises aujourd'hui, particulièrement en termes d'investissement en R&D, ont des conséquences majeures sur les innovations thérapeutiques qui seront mises sur le marché dans 10 à 15 ans.

L'analyse menée ci-après s'est attachée à identifier les fondamentaux de ce secteur industriel, à rappeler les activités qui sont au cœur même de son métier et à mettre ses caractéristiques économiques en perspective avec celles d'autres secteurs industriels. Puis nous avons tenté d'identifier les causes et conséquences, d'une part des signes tangibles de fragilisation du secteur apparus récemment et d'autre part, de l'évolution sensible au cours des dix dernières années de la répartition mondiale de cette industrie

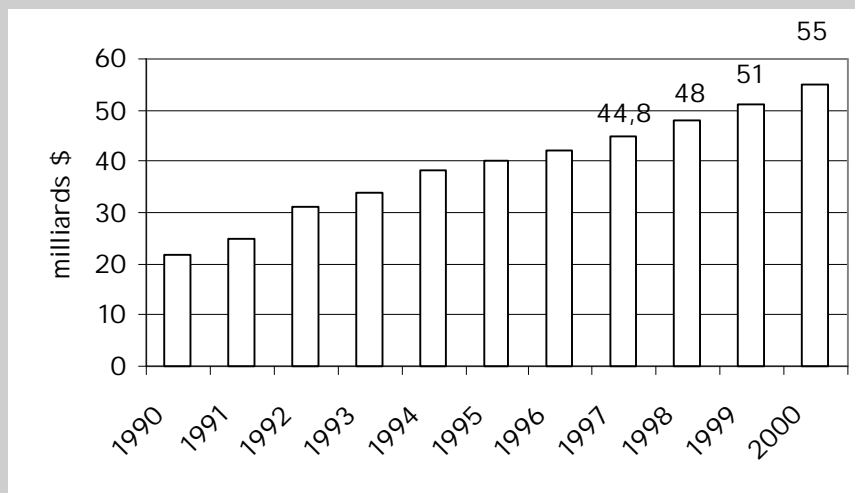




# SYNTHÈSE

## LES CARACTERISTIQUES DU SECTEUR : UN PARI IMPORTANT SUR L'AVENIR ET UNE DEPENDANCE FORTE VIS-A-VIS DES POLITIQUES PUBLIQUES

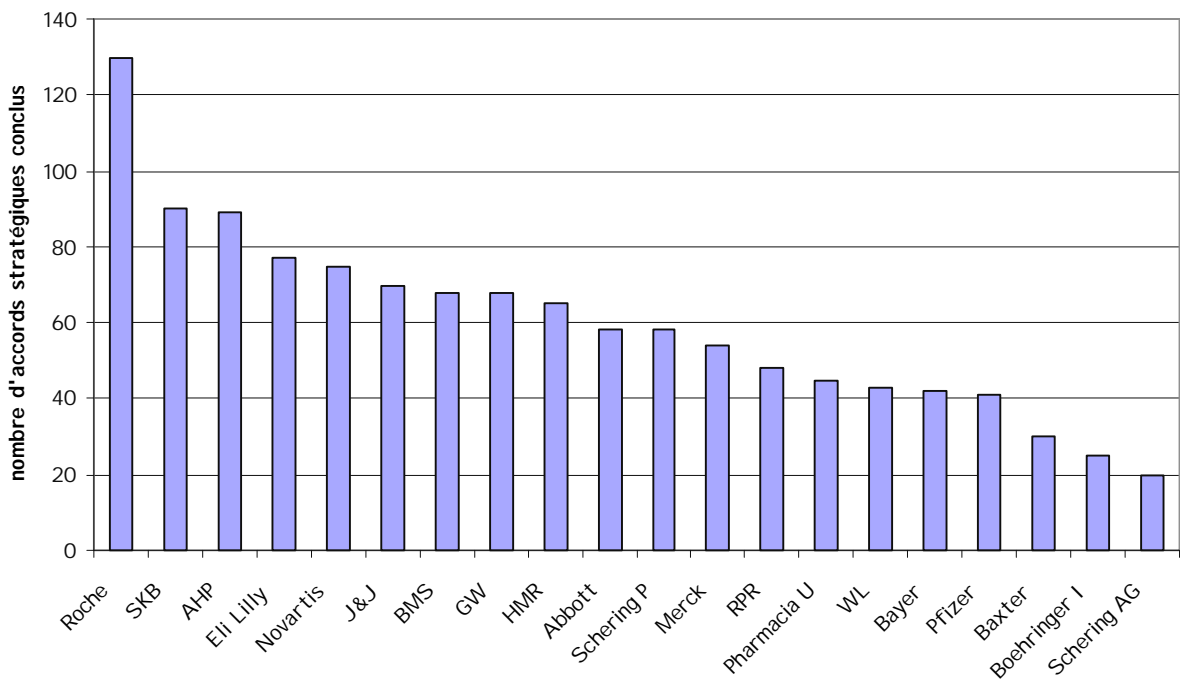
L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui au niveau mondial le secteur qui consacre le budget le plus important au financement d'activités de R&D. Sur les 10 dernières années, la croissance de ces dépenses a été de près de 10% par an : les budgets engagés ont été multipliés par un facteur 2,5 pour atteindre 55 milliards de dollars en 2000. La découverte des médicaments de demain repose essentiellement sur la contribution financière des acteurs industriels.



*L'investissement de l'industrie pharmaceutique en R&D de 1990 à 2000*

Source : The Pharmaceutical R&D Compendium : CMR International/Scrip's Complete Guide to Trends in R&D in Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2001

Ce haut niveau de dépenses s'explique en premier lieu par la sophistication du processus de découverte qui s'appuie dorénavant sur un investissement massif dans les nouvelles technologies (chimie combinatoire, génomique, protéonomique...) tant en interne qu'au travers de partenariats. Ces derniers font ainsi de l'industrie pharmaceutique un acteur indissociable de l'essor des sociétés de technologies : la multiplicité des accords conclus en témoigne.



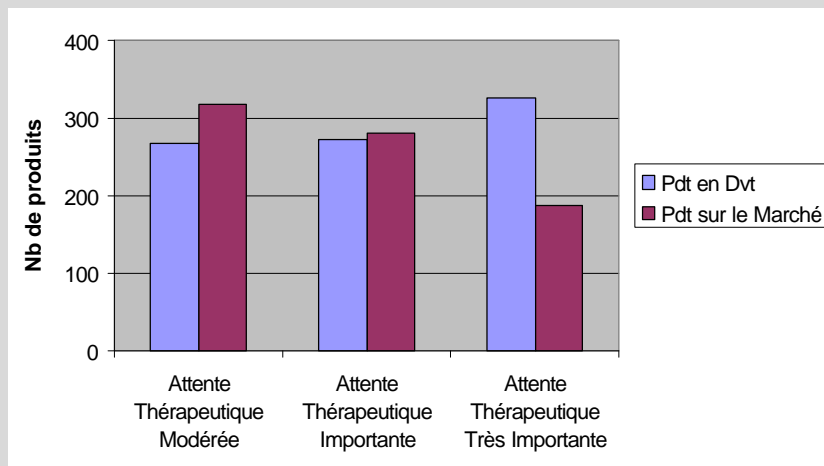
**Accords stratégiques conclus par 20 laboratoires pharmaceutiques avec des sociétés de technologie de 1988 à 1998**

Source : Hamdouch A., Depret M.H., La nouvelle économie industrielle de la pharmacie - 2001

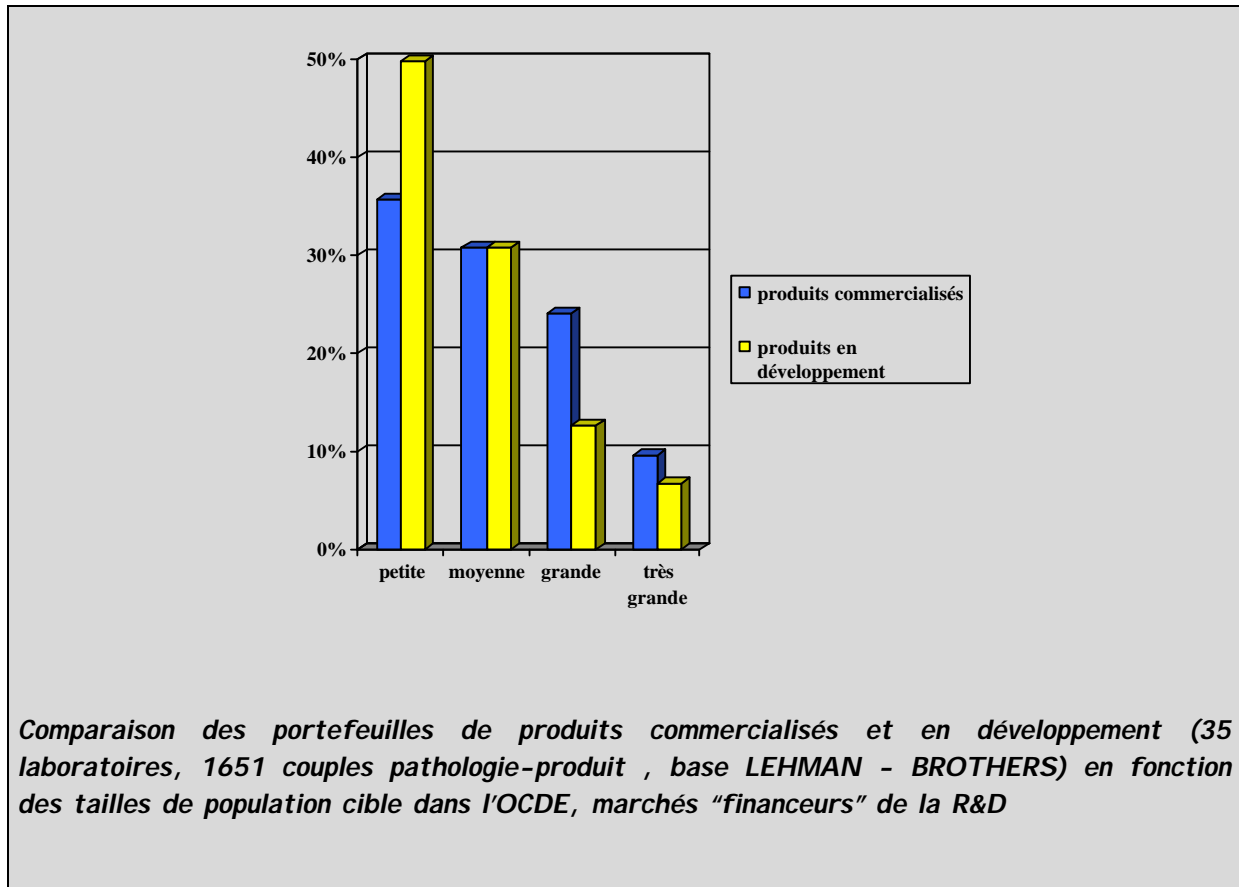
Le deuxième facteur qui contribue à l'accroissement des budgets consacrés à la R&D est la complexité grandissante du processus de développement clinique liée à l'augmentation du niveau d'exigence des autorités d'enregistrement et aux difficultés intrinsèques au développement de nouveaux médicaments dans des pathologies pour lesquelles on ne dispose actuellement d'aucun traitement efficace et qui impliquent des mécanismes d'action nombreux et complexes. Ces développements sont d'ailleurs à haut risque d'échec, comme l'illustrent ceux entrepris dans les traitements du choc septique et de l'accident vasculaire cérébral.

Or, contrairement à l'idée communément répandue selon laquelle une grande partie des développements est concentrée sur les pathologies les plus fréquentes et pour lesquelles il existe d'ores et déjà des traitements disponibles, les développements en cours intéressent principalement des pathologies pour lesquelles il existe actuellement

peu de solutions thérapeutiques disponibles, voire qui ne bénéficient d'aucun traitement ayant fait la preuve de son efficacité. Ils sont donc particulièrement difficiles à mener et à haut risque d'échec. Les médicaments qu'ils produiront, à forte valeur ajoutée médicale, sont destinés à traiter des pathologies qui touchent des populations moins nombreuses que celles pour lesquelles on dispose aujourd'hui de médicaments commercialisés. Ils ne pourront ainsi assurer l'équilibre économique de ce secteur industriel qu'au travers d'une commercialisation à des prix élevés.



**Comparaison des portefeuilles de produits commercialisés et en développement  
(35 laboratoires, 1 651 couples pathologie-produit, base LEHMAN - BROTHERS)  
en fonction du niveau d'attente thérapeutique au sein de l'OCDE**



L'analyse complète du niveau d'investissement consenti par un secteur économique pour son futur conduit à prendre en compte, outre les dépenses de R&D, la dynamique des investissements industriels. Si leur niveau dans l'industrie pharmaceutique est comparable à celui observé dans des secteurs industriels réputés « lourds », c'est qu'il répond à la nécessité d'ajuster constamment l'outil de production aux exigences croissantes des autorités soucieuses de garantir la sécurité sanitaire.

Compte tenu des calendriers de développement, l'investissement lié à la production d'un nouveau médicament doit être engagé avant même que celui-ci ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché et, de ce fait, peut être qualifié d'investissement à risque - à titre d'illustration, rappelons qu'un projet de développement sur 10 est arrêté après dépôt de la demande d'enregistrement -.

Ajoutons que tout ajournement d'une décision d'investissement visant à la mise en conformité d'un site industriel aux dernières normes a des conséquences économiques majeures puisqu'il peut conduire à la rupture d'approvisionnement du marché.

Dès lors qu'un médicament innovant est mis sur le marché, et ce d'autant plus que sa découverte a fait appel aux technologies les plus récentes, son appropriation par le corps médical nécessite la diffusion d'une somme de connaissances scientifiques et techniques permettant un changement de « paradigme » des prescripteurs. Ainsi, de par la nature même du produit qu'elle commercialise, l'industrie pharmaceutique a un devoir d'information et de formation dont la frontière avec une activité promotionnelle légitime est difficile à discerner.

A côté de son caractère investisseur et du fait même de son domaine d'intervention, l'autre trait marquant de ce secteur est son extrême dépendance vis à vis d'un ensemble de réglementations publiques qui influencent très fortement son activité : parmi celles-ci, citons le droit des brevets, les procédures publiques d'enregistrement et d'accès au marché et les mesures de contrôle de la publicité.

---

## **L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE COMPAREE A D'AUTRES SECTEURS INDUSTRIELS INTERNATIONAUX**

La photographie prise sur la base des informations financières publiées par les dix premières entreprises mondiales de 13 secteurs industriels sur l'année 2000, permet de situer la pharmacie par rapport aux secteurs avec lesquels elle est en concurrence pour l'accès aux capitaux sur les marchés financiers.

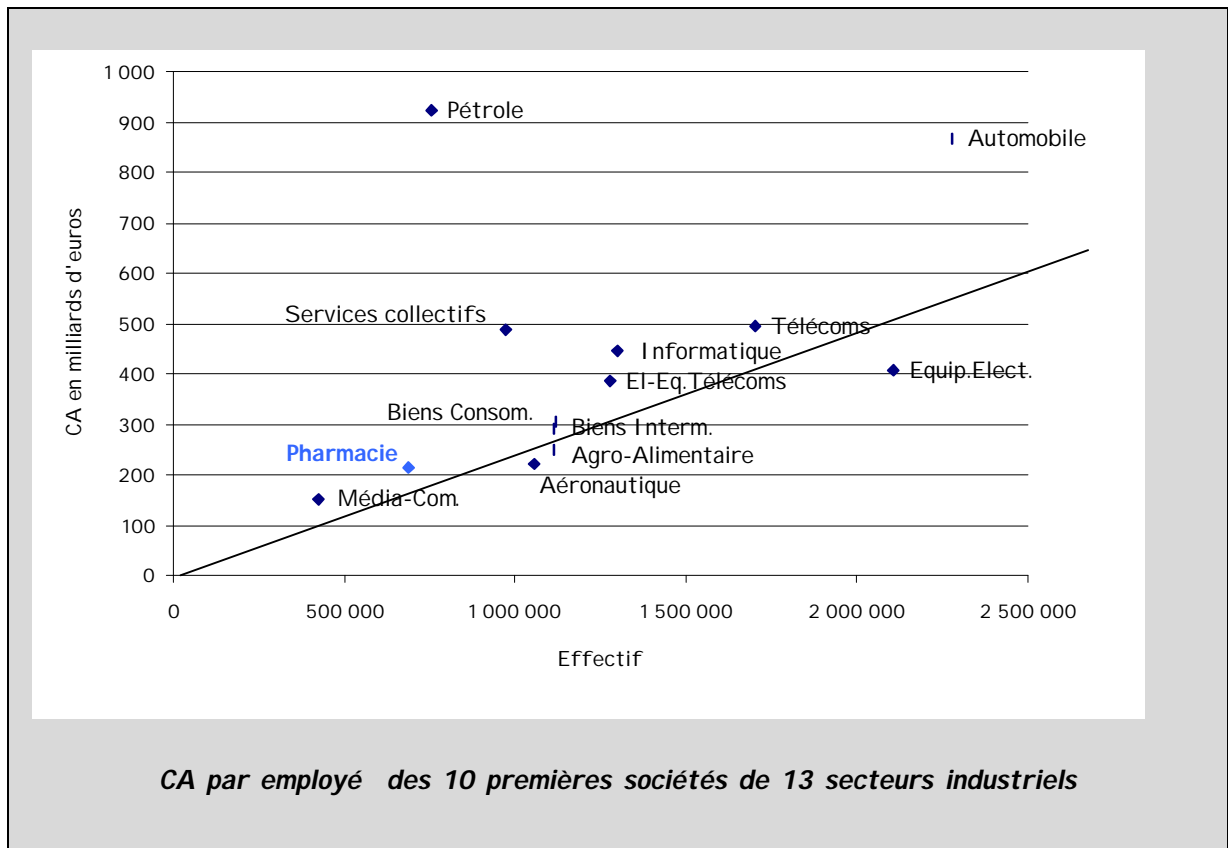
Le secteur pharmaceutique se différencie plus particulièrement des autres secteurs industriels d'une part par le bien produit, qui touche à la santé de l'homme, et d'autre part par le niveau de R&D inégalé –autofinancé à plus de 85% - auquel il doit consentir pour assurer la dynamique de sa production.

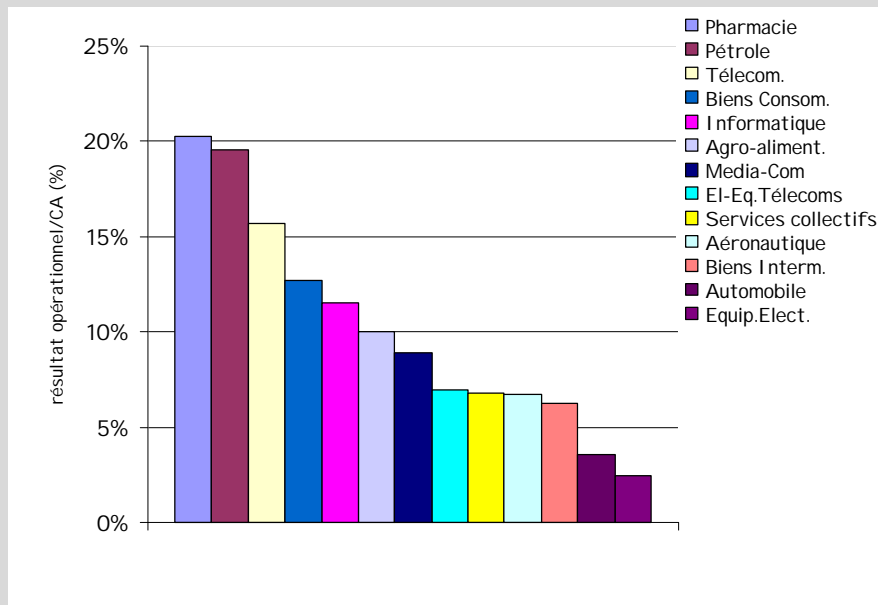
Il présente toutefois des caractéristiques similaires à celles de certains autres secteurs et notamment:

- un CA par employé semblable à celui de la grande majorité des secteurs de comparaison ;
- une profitabilité élevée en 2000, de niveau comparable à celle de l'industrie pétrolière, avec laquelle il partage un haut niveau de risque lié aux caractéristiques de leurs activités respectives ; les autres secteurs qui bénéficiaient en 2000 d'une profitabilité supérieure à 10% étaient ceux commercialisant des produits – comme d'ailleurs le médicament – vers lesquels se porte la préférence des consommateurs, ou en d'autres termes qui bénéficient d'une « forte propension à payer » : il s'agit des secteurs dits de « haute technologie » comme l'informatique et les télécommunications ;
- un niveau d'investissement dans son outil industriel comparable à celui observé pour des secteurs industriels réputés « lourds », du fait, nous l'avons vu, de l'ajustement

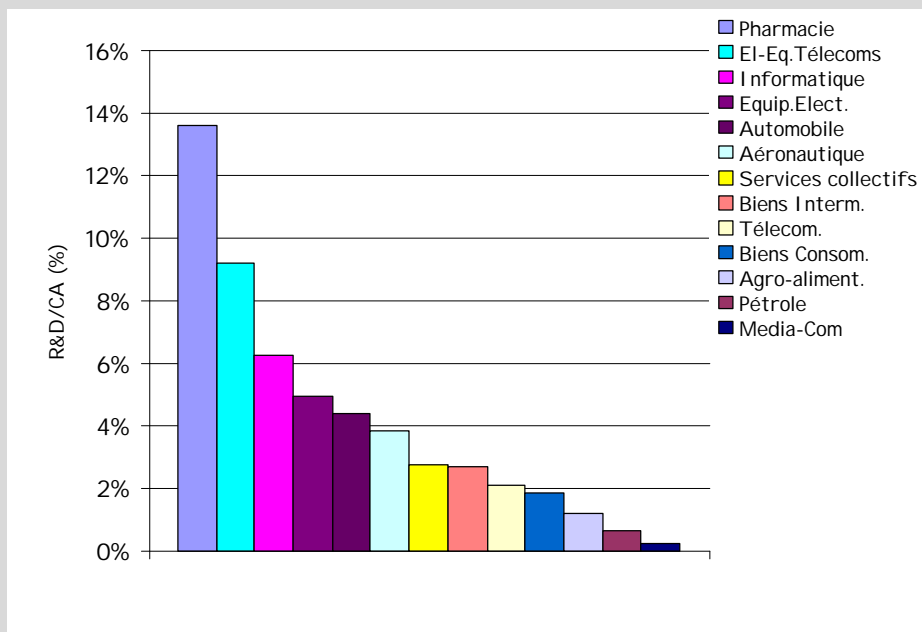
constant de l'outil de production aux exigences croissantes des autorités soucieuses de garantir la sécurité sanitaire.

Ce profil économique du secteur pharmaceutique, fondé sur l'analyse des données relatives à l'exercice 2000 est déjà sensiblement modifié aujourd'hui, nous le verrons, compte tenu des mutations actuelles de son environnement.





*Profitabilité 10 premières sociétés de 13 secteurs industriels*

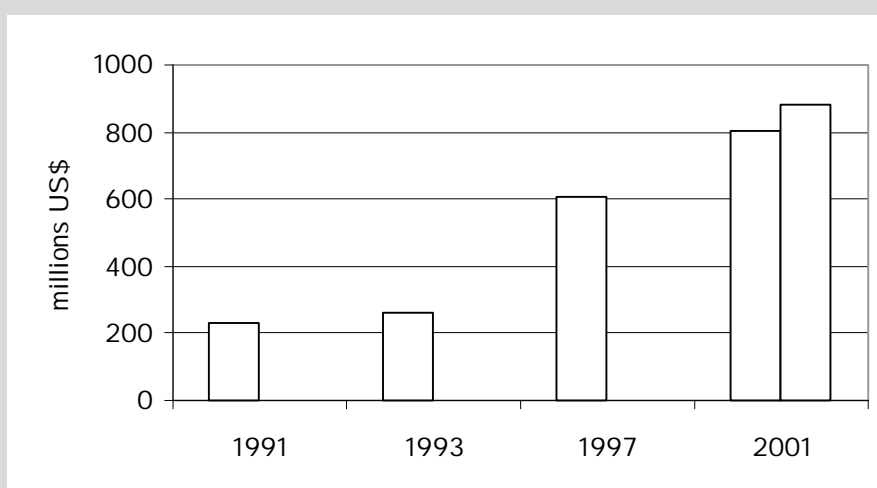


*Investissements en R&D des 10 premières sociétés de 13 secteurs industriels*

## UN SECTEUR EN VOIE DE FRAGILISATION

Les performances passées, ainsi que les apports majeurs de l'industrie pharmaceutique en termes d'innovations thérapeutiques sur les 20 dernières années, ne doivent pas cacher les signes tangibles de fragilisation du secteur qui apparaissent depuis les derniers mois. En témoignent, notamment, les sanctions récentes imposées par les marchés financiers à certaines valeurs pharmaceutiques.

Le tout premier élément à prendre en compte est, sans nul doute, le coût croissant de la mise au point d'une innovation thérapeutique. Ainsi, du point de vue économique le plus global, celui de la collectivité, on observe que ce coût a été multiplié par un facteur 4 depuis 10 ans, pour atteindre aujourd'hui en moyenne environ 800 millions de dollars.



(Année 2001 : la colonne de gauche se réfère à l'étude Di Masi, la colonne de droite à l'étude BCG)

***Evolution de coût de développement d'une NME sur les 10 dernières années  
(en dollars courants)<sup>1</sup>***

Source : BCG 2001, The Tufts Center for the Study of Drug Development 2001

<sup>1</sup> pour 2001 : estimation DiMasi en bleu et BCG en jaune.

Le deuxième facteur de fragilisation est la chute des brevets de ses « blockbusters »<sup>2</sup>, dont la conséquence est la perte d'une part importante de son chiffre d'affaires. Au total, près de 40 à 50 milliards de dollars sont en jeu pour les industriels, à mettre en regard des 354 milliards de dollars de chiffre d'affaires mondial réalisé par l'ensemble du secteur en 2000. Les produits actuellement en développement sur lesquels repose la croissance du secteur et qui ciblent des populations plus petites que leurs prédécesseurs devront, pour atteindre le milliard de dollars de chiffre d'affaires, bénéficier de prix élevés dans un contexte général de maîtrise des dépenses de santé

***Contribution au CA de produits déjà soumis ou allant être soumis à la concurrence des génériques***

<b>Produit</b>	<b>Laboratoire</b>	<b>Année d'expiration du brevet</b>	<b>CA 1999 (milliards \$)</b>	<b>Contribution au CA en 1999</b>
Prilosec®	Astra Zeneca	2001	5,0	39,8
Zocor®	Merck	2005	4,5	25,9
Clarityne D®	Schering Plough	2003	2,7	35,1
Prozac®	Eli Lilly	2001	2,6	26
Vasotec®	Merck	2000	2,3	13,2
Cipro®	Bayer	2003	1,6	29,9
Zithromax®	Pfizer	2005	1,3	5,7
Glucophage®	Bristol Myers Squibb	2000	1,3	9,1
Baixin®	Abbott	2003	1,3	nd
Zestril®	Astra Zeneca	2001	1,2	8,1

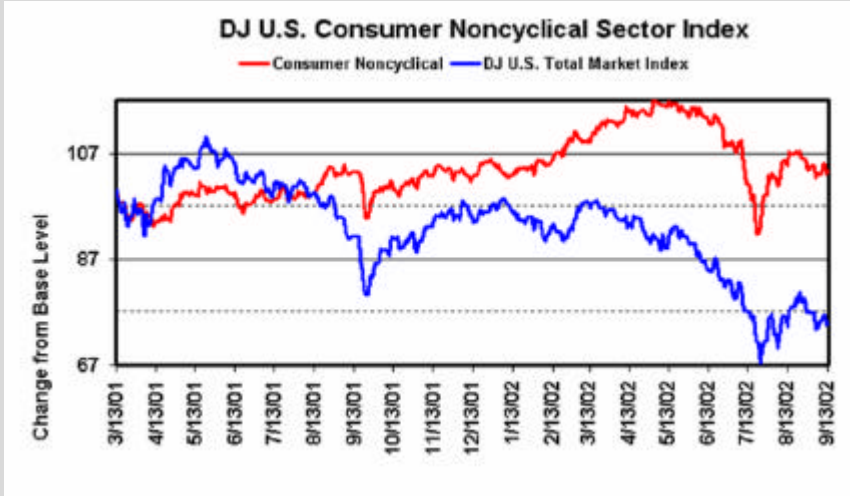
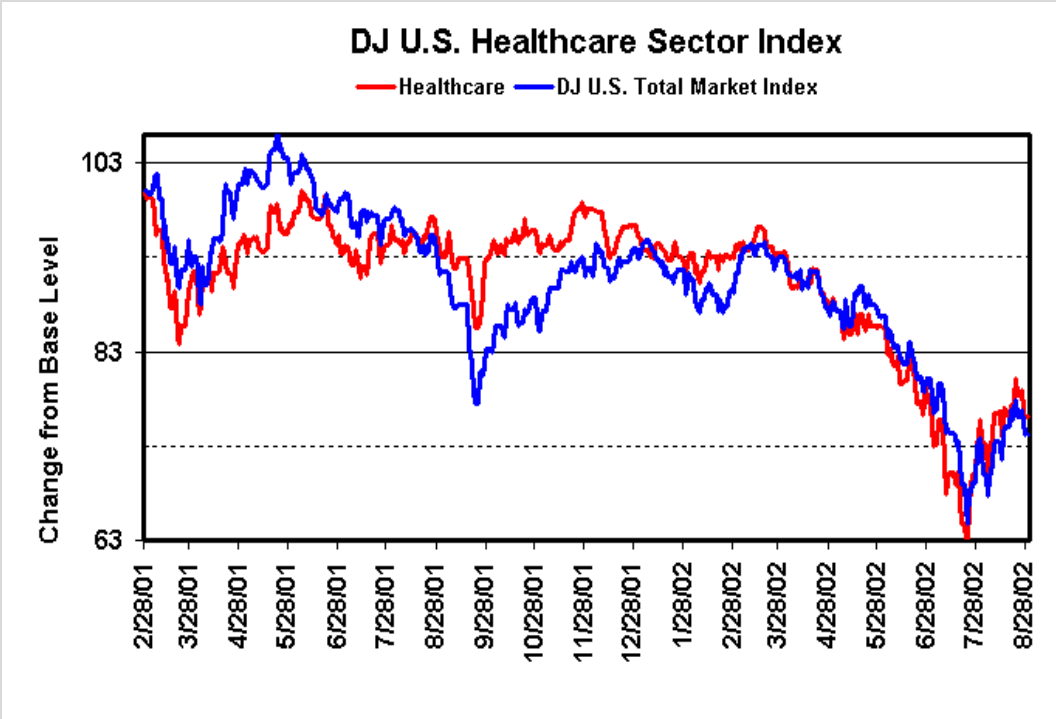
Source : Hamdouch A., Depret M.H., La nouvelle économie industrielle de la pharmacie - 2001

<sup>2</sup> Produits dont le CA mondial est > 1 Milliards de dollars

Un dernier paramètre à prendre en compte tient à l'évolution de la protection intellectuelle : outre les limites posées par les juges aux stratégies industrielles visant à prolonger la protection de molécules par de nouvelles formulations, les accords ADPIC de 1994 et la déclaration de Doha en 2001 modifient l'équilibre du secteur pharmaceutique. Cette dernière introduit un nouveau clivage entre d'une part un monde « protecteur » qui permet de financer la R&D et les investissements (USA, Japon, Europe) et d'autre part un monde « non protecteur » ou moins protecteur, dans lequel les licences obligatoires et des niveaux de prix bas sont un des éléments de réponse à des problèmes de santé publique majeurs. Dans ce contexte, les états « riches » qui, par une politique de prix minimalistes, n'assurent pas leur part du financement de la R&D mondiale tendent à s'écarter de leur responsabilité vis-à-vis des pays défavorisés.

Trois signes tangibles de la fragilisation de ce secteur sont d'ores et déjà perceptibles : l'apparition de pénuries de certains médicaments, conséquences notamment d'investissements industriels différés, la concentration du secteur qui s'est nettement renforcée au cours des 10 dernières années et qui est directement liée à la diminution de la performance économique de certaines entreprises, et les réactions récentes des marchés financiers. Ainsi au travers du prisme boursier, l'industrie pharmaceutique apparaît sur ces derniers mois contredire sa réputation de secteur stable, peu soumis

aux variations de la conjoncture internationale, et aux performances financières particulièrement appréciées des investisseurs : les valeurs du secteur ont accusé une baisse de près de 20% sur les 12 derniers mois, de même amplitude que celles des marchés financiers dans leur ensemble ; en dix sept mois la capitalisation boursière des huit premiers groupes pharmaceutiques a diminué de plus de 25%.



*La Pharmacie n'est-elle plus une valeur refuge ?*

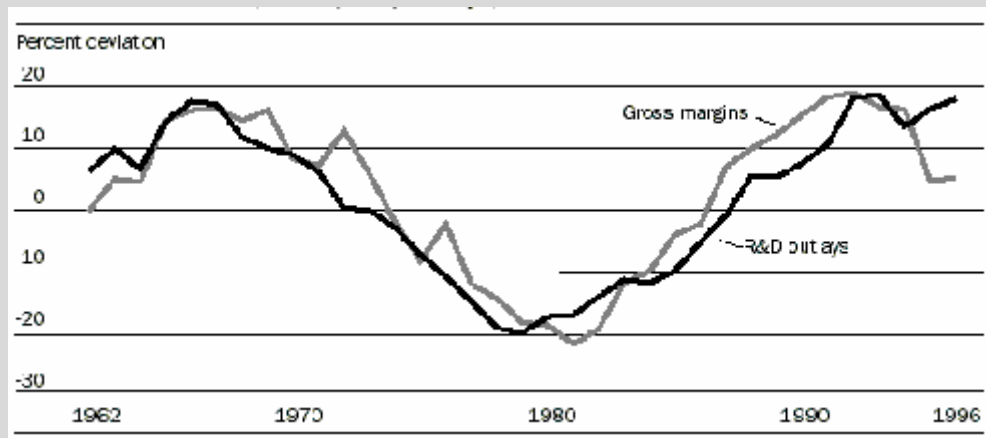
## LES ENJEUX POLITIQUES ET ECONOMIQUES

La fragilisation de ce secteur économique et ses conséquences doivent être envisagées en gardant à l'esprit que le médicament est dans l'ensemble des pays développés, un bien de santé dit « supérieur » dont la croissance de la consommation est plus rapide que celle du revenu, sous le triple effet de l'évolution démographique, du changement de comportement lié aux générations et du progrès technologique : il fait donc l'objet d'une « préférence » qui s'exprime par une croissance naturellement supérieure à celle du PIB.

De fait, la pression de la demande s'amplifie, liée notamment au regroupement des patients et des consommateurs dans de véritables organisations structurées et de dimension internationale. Ces groupes, qui revendiquent une part active dans la R&D et dans la régulation sanitaire et économique du médicament, constituent aujourd'hui des contre-pouvoirs importants à la fois face aux pouvoirs publics et aux industriels. Les voies de communication ouvertes par internet ont eu un effet amplificateur de ce mouvement dont l'une des conséquences est une revendication de plus en plus forte et politiquement incontournable des patients à l'accès à l'innovation. Face à cette montée en puissance, les pouvoirs publics ont une marge de manœuvre étroite entre la responsabilisation des patients, la protection de la santé publique et l'équilibre déjà difficile à trouver dans leurs rapports avec l'industrie pharmaceutique.

En tout état de cause, l'accès aux soins et notamment au médicament est devenu un enjeu politique majeur. L'exemple du Royaume Uni montre qu'une politique uniquement budgétaire, excessivement restrictive vis-à-vis de l'accès à l'innovation, peut conduire à l'impasse sous la pression de l'opinion et que les gouvernements, pour autant qu'ils aient pris conscience des enjeux, peuvent prendre les mesures adaptées aux attentes fortes de la population en matière de santé.

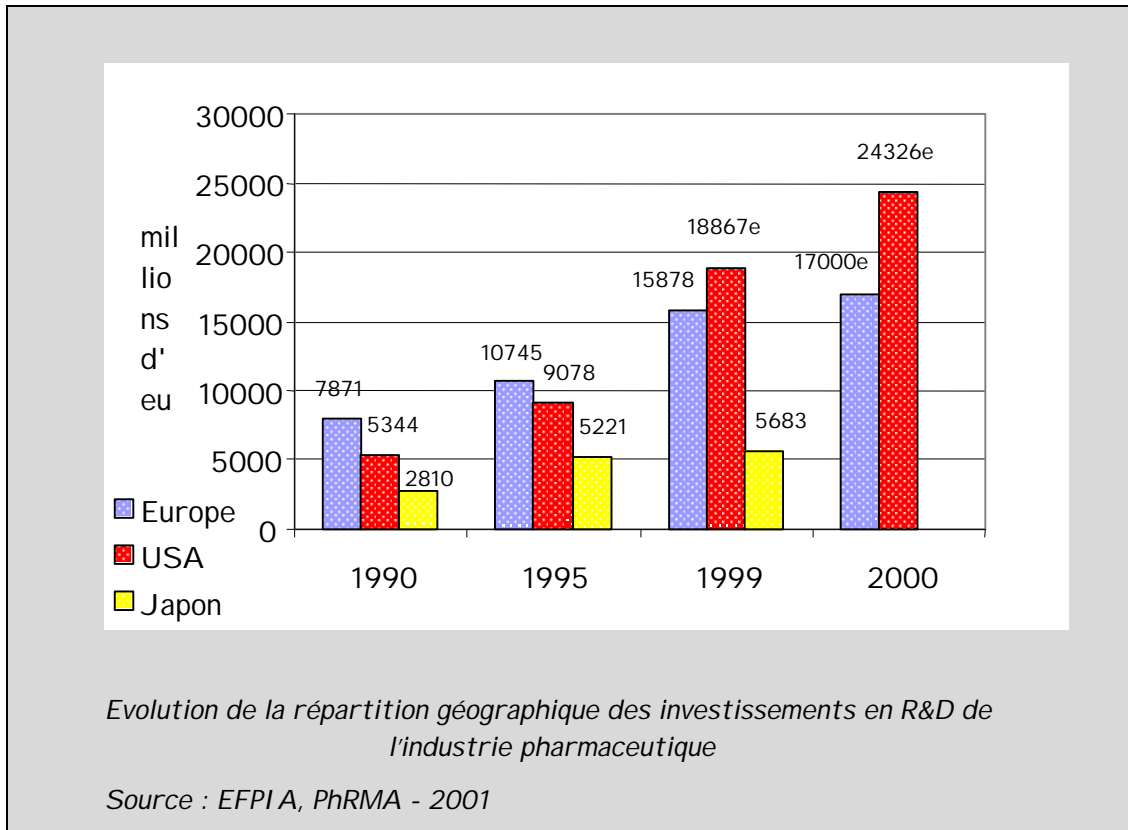
Or sur le plan économique, il existe une relation étroite entre investissements pour le futur, notamment en R&D et rentabilité actuelle des entreprises. Une dégradation de la rentabilité entraîne donc un report, voire un arrêt, de certaines décisions d'investissements dont les conséquences sont immédiatement visibles dès lors qu'elles intéressent l'outil industriel mais, qui, lorsqu'elles concernent les investissements en R&D dans le cas de l'industrie pharmaceutique, ne seront visibles que dans 5 à 10 ans compte tenu des délais de développement.



***Investissements en R&D (R&D outlays) de l'industrie pharmaceutique et marge brute (Gross margins) : variations autour de l'évolution moyenne des deux variables sur la période 1962-1996***

Source : Sherer F. The link between gross profitability and pharmaceutical R&D spending. Health Affairs, vol 20, n°5, 2001

Sans même attendre les conséquences majeures que pourrait avoir une diminution de la rentabilité des entreprises pharmaceutiques sur leur niveau d'activité en R&D, la situation est déjà alarmante en Europe et notamment en France, en terme de dépendance vis-à-vis des Etats-Unis pour l'accès à l'innovation médicale et pharmaceutique. A l'instar de l'ensemble des dépenses de recherche mais de façon plus accusée encore, les dépenses de R&D des groupes pharmaceutiques mondiaux réalisées en Europe sont passées de 73 % de leurs dépenses totales en 1990 à 59 % en 1999, et on peut craindre que ce transfert ne s'accélère. Un soutien public plus vigoureux à la R&D, un contexte scientifique et entrepreneurial plus favorable, et une profitabilité plus élevée sur le marché américain expliquent cette évolution.



En France plus particulièrement, l'exemple de la politique d'indépendance énergétique menée depuis plus de 30 ans conduit à regretter l'absence d'une politique industrielle du médicament. Alors que le secteur pharmaceutique durant les années 80 faisait partie des secteurs industriels stratégiques aux yeux des pouvoirs publics, il paraît aujourd'hui avoir été abandonné, quand bien même l'évolution du contexte européen et l'internationalisation des firmes appelleraient aujourd'hui une politique par nature différente.

Outre le fait que l'environnement économique en France, marqué notamment par une inquiétante perte de productivité au sein même de l'Europe, est globalement peu favorable aux entreprises industrielles, l'industrie pharmaceutique d'innovation est particulièrement pénalisée par les mesures de régulation des dépenses de l'assurance maladie, dont elle constitue une variable d'ajustement privilégiée et par la lourdeur de l'environnement législatif et administratif dans lequel elle opère.

---

## DISCUSSION

Rechercher, découvrir, développer, produire et commercialiser des médicaments n'est pas une activité industrielle banale.

La réalité du métier permet de mieux comprendre le niveau de rentabilité de ce secteur industriel : il s'explique d'une part par la préférence portée à la santé et au médicament dans nos sociétés modernes, d'autre part par le niveau de risque élevé de cette activité, que ce soit en termes de R&D ou d'investissement industriel, et qui justifie le niveau de rémunération attendu par les investisseurs.

Ainsi, une analyse de l'activité de R&D du secteur permet de mesurer la complexification du processus de recherche fondé sur des technologies en constante évolution et des concepts scientifiques très récents, ainsi que l'ampleur prise par les développements cliniques. Ces deux phénomènes se sont traduits par une croissance forte des budgets alloués, sans réduction encore apparente du risque d'échec. Ce haut niveau de risque s'exprime d'ailleurs par un taux d'autofinancement de l'investissement, au niveau mondial, supérieur à 85 %. En cas d'échec intéressant des projets particulièrement stratégiques, la pérennité même des leaders du secteur peut être mise en cause.

La dépendance des politiques publiques, que ce soit en termes de protection de la propriété intellectuelle, de délais d'accès au marché, de prix, d'obligation d'information et d'encadrement de la promotion est une autre contrainte forte, d'autant que leur évolution est parfois imprévisible. Mais elle est inhérente à cette activité indissociable de la santé publique et acceptée à ce titre.

L'équilibre du secteur face à ces risques connus, même si leur intensité tendait à fortement augmenter, paraissait jusqu'à présent assuré.

Aujourd'hui, le secteur pharmaceutique est face à une situation de rupture et confronté à de nouveaux enjeux, dont certains ne sont maîtrisés ni par l'industrie, ni par ses partenaires habituels (assureurs, médecins, gouvernements des pays développés) : épuisement des « blockbusters » des années 80 et 90, montée en puissance des consommateurs et des patients, enjeux politiques entre « Nord » et « Sud » liés à l'accessibilité des médicaments et à leur financement.

Autant de risques cumulés sont de nature à peser sur la rentabilité du secteur et leur impact se traduit d'ores et déjà par une certaine prudence des investisseurs, dans le cadre d'une concurrence farouche pour l'accès aux capitaux. Dans ce contexte, il faut craindre un désinvestissement en R&D, en particulier des projets les plus risqués, qui pourrait mettre en cause la poursuite du progrès thérapeutique pour les générations futures. Il y a ainsi une véritable responsabilité des financeurs des systèmes de protection sociale, à l'égard des citoyens des pays « riches » et par solidarité avec les pays en voie de développement, à admettre qu'une industrie pharmaceutique innovante et profitable est une garantie de progrès pour la santé publique.

Cette situation alarmante sur le plan mondial rend encore plus préoccupante la politique du médicament menée jusqu'ici en France. Alors que, comme le souligne très justement le Ministère de l'industrie, il s'agit d'un secteur industriel important en France, le contexte économique général offert à l'industrie pharmaceutique de recherche et la taxation systématique dont les entreprises font l'objet pour des motifs d'équilibre des comptes de la sécurité sociale commencent à entraîner une certaine désaffection des acteurs industriels. Elle se manifeste aujourd'hui par le transfert de centres de recherche vers d'autres pays, la réduction de l'activité de développement clinique ou la limitation des investissements industriels. Plusieurs menaces se profilent ainsi : celle d'une réduction en France de l'emploi hautement qualifié qui caractérise ce secteur, celle d'une réaction de l'opinion publique et du Corps médical, qui admettra de moins en moins la mise à disposition tardive, voire l'absence de mise à disposition d'innovations thérapeutiques, celle d'une position affaiblie des pouvoirs publics face à des entreprises mondiales qui n'auront bientôt plus que des intérêts commerciaux sur le territoire, celle enfin d'une perte d'indépendance en cas de crise de santé publique (épidémie, attaque bioterroriste ...).

Pourquoi en effet servir en priorité un marché qui contribue de moins en moins à l'équilibre économique international du secteur et donc à l'effort de recherche ?