

Médicaments génériques : pivot de la reconstruction de l'industrie pharmaceutique

Philippe Abecassis
philippe.abecassis@univ-paris13.fr

Nathalie Coutinet
nathalie.coutinet@gmail.com

Université Paris 13-Sorbonne-Paris-Cité, CEPN (UMR-CNRS 7235)

Document de travail¹
ne pas citer

Introduction

L'industrie pharmaceutique cristallise de multiples enjeux. Ils sont d'abord sanitaires, par les effets et les espoirs que peut susciter le médicament, et économiques, compte tenu du poids des dépenses de santé, dont environ un quart est consacré aux produits de santé. Les enjeux sont aussi politiques lorsque le médicament fait l'objet d'une prise en charge par les systèmes de santé, voire éthiques quand il s'agit de permettre l'accès des molécules innovantes aux personnes ou aux pays les plus pauvres. La multiplicité de ces enjeux confère une importance particulière, exemplaire même, à la régulation du secteur. Les médicaments font en conséquence l'objet de nombreuses régulations, tant nationales qu'internationales, aux objectifs multiples. Il s'agit en effet de permettre une production dynamique, innovante, bien ciblée et efficace, à des prix accessibles à tous, en quantité suffisante et sans discontinuité de distribution.

De tels objectifs ne peuvent être atteints sans la complicité des firmes, en particulier les *big pharma*² qui, par leurs modes d'organisation, leurs stratégies industrielles et commerciales, les pressions qu'elles exercent en permanence par leurs actions judiciaires ou leurs actions de *lobbying*, ont marqué la régulation du médicament de leur empreinte et continuent à la co-construire. L'analyse de l'évolution des modèles de production et des stratégies successivement adoptés par les *big pharma* va permettre de mettre en évidence l'importance de cette co-construction de la régulation. Ainsi, le modèle de production du médicament développé dans les années 1980 par les *big pharma* reposait sur le développement de *blockbusters*: des médicaments phares, comme le Prozac[®] (produit et commercialisé par la firme Lilly) protégés par des brevets et pour lesquels le chiffre d'affaires mondial était supérieur à un milliard de dollars. En adoptant ce modèle, les firmes réalisaient des profits considérables censés leur permettre de financer la recherche et le développement (R&D) de nouveaux médicaments. Les systèmes de santé, principaux acheteurs de ces produits, acceptaient d'acheter au prix fort, et par cela de socialiser le financement de l'innovation. La fin des années 1990 a vu ce pacte éclater, à l'initiative des régulateurs, car deux au moins des principaux objectifs de la régulation n'étaient plus atteints : le modèle a perdu en dynamisme et l'innovation s'est écroulée, les prix des médicaments innovants ont explosé, mettant en péril l'objectif d'universalité d'accès aux soins. Les *big pharma* n'ont jamais réellement accepté ce changement. Elles ont d'abord résisté au changement en développant de nouvelles stratégies. Elles se sont, dans un second temps, résignées à accepter le modèle "*génériques*" esquissé par les nouvelles régulations pour tenter ensuite d'imposer un nouveau modèle "*blockbusters*" épuré des défaillances de son

¹ Soumis pour publication à la *revue de la régulation* en février 2014.

² L'expression « *big pharma* » est utilisée par référence aux laboratoires pharmaceutiques dont les ventes annuelles sont supérieures ou égales à 10 milliards de dollars.

prédécesseur. Dans cette évolution, le modèle "*génériques*" apparaît comme un échec, une parenthèse ou un pivot entre deux modèles *blockbusters*.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les liens entre la régulation du médicament et des produits de santé et le modèle de production des médicaments en précisant le rôle des *big pharma* dans la co-construction de cette régulation. Il vise également à montrer que le modèle de production qui succède au modèle *blockbusters*, le modèle "*génériques*" apparaît comme un modèle transitoire dont les firmes vont chercher, encouragées en cela par les autorités de régulation, à sortir le plus rapidement possible. Une première partie précisera la diversité historique et spatiale de la régulation du médicament dans le monde et son rôle dans la construction du modèle "*blockbusters*". Une seconde partie sera consacrée à l'analyse de l'effondrement du modèle et aux raisons de l'apparition du modèle "*génériques*". Enfin, une dernière partie s'intéressera aux infléchissements des régulations et aux stratégies des firmes visant à mettre en place un nouveau modèle "*blockbusters*".

1. La régulation au cœur du modèle "*Blockbusters*"

Le modèle "*blockbusters*" s'est construit progressivement en s'appuyant sur trois éléments : la mise en place d'une régulation d'abord nationale puis internationale sur la protection des innovations ; les modalités de fixation des prix et des taux de remboursement des médicaments et, enfin, sur l'instauration de procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des nouvelles molécules. Ces différents éléments de la régulation ont permis aux *big pharma* de disposer de situation de monopole temporaire et de prix élevés. Parallèlement, elles sont parvenues à contrôler les procédures d'AMM.

1.1. La régulation internationale par les brevets

La protection massive et généralisée des substances thérapeutiques dans le secteur pharmaceutique est relativement récente. Les véritables protections nationales n'ont pas été introduites avant 1960 et l'industrie pharmaceutique n'a disposé d'aucune protection internationale jusqu'au début des années 1990.

C'est à partir du début des années cinquante et en l'espace d'une quinzaine d'années que les principaux pays européens, tels la France en 1959 et l'Allemagne en 1965, se sont dotés d'une législation nationale autorisant pleinement les brevets de substances thérapeutiques (Gaudillière, 2007)³. Durant cette période, la protection par brevet s'impose comme un outil apte à combiner l'incitation à innover, le financement de la R&D et l'accès aux soins au plus grand nombre. Ces fonctions étaient auparavant endossées par plusieurs mécanismes comme le secret, les coûts élevés de R&D ou le dépôt d'une marque déposée. La possession d'un monopole de technologie et de savoir-faire était suffisante à garantir la protection commerciale du médicament en instaurant des barrières à l'entrée ; les incitations à innover des firmes passaient par des mécanismes hors marché tels que des subventions publiques ; enfin, l'excédent de ressources des organismes de protection maladie permettait d'assurer l'accès universel aux soins.

Le développement des systèmes de brevets du médicament s'inscrit dans un processus de "normalisation" industrielle⁴ au regard du rapprochement des modes de production du médicament avec d'autres secteurs industriels. Les protections nationales instaurées à partir des années 1960 s'imposent souvent comme une évolution "naturelle" nécessaire à la croissance des firmes et aux changements qui l'accompagnent dans la R&D et le marketing. Ces protec-

³ Au Royaume-Uni -comme aux États-Unis et au Canada-, la protection par brevet des substances pharmaceutiques est plus ancienne (1919) mais prévoit de nombreuses exceptions sous forme, par exemple, de licences obligatoires. Par ailleurs, au Royaume-Uni, plus que partout en Europe, les chercheurs considéraient que le fait de breveter les composés naturels ou même les procédés de fabrication était contraire à l'éthique. Cette position a mené à l'affaire de la pénicilline (Slinn, 2008).

⁴ Voir le numéro spécial de *History and Technology*, Vol. 24, n°2, Juin 2008: "How pharmaceuticals became patentable in the twentieth century".

tions se sont renforcées au fur et à mesure de l'objectivation marchande du médicament et de la rationalisation technique, voire économique, des procédés. Ainsi, historiquement, la protection a d'abord été appliquée au contrôle des procédés de fabrication. Ce n'est que lorsque les protocoles de préparation ont été clairement définis que cette protection a pu être étendue aux procédés de préparation des médicaments (Gaudillière, 2007). Il a enfin fallu attendre l'avènement de procédures strictes de découverte de molécules, comme le *screening* moléculaire⁵, pour que le brevet puisse être appliqué aux substances thérapeutiques elles-mêmes. Durant cette période, il n'existe pas de brevets dans les pays du Sud qui, ne disposant ni des capacités de R&D ni des moyens de payer les médicaments au prix fort, produisent des génériques pour leur propre marché (Coriat, Orsi et d'Almeida, 2006).

L'industrie fait face, à partir du milieu des années 1950 et pendant les années 1960 et 1970, une période de baisse importante du nombre de nouvelles molécules. Celle-ci a conduit, principalement aux États-Unis, à de nombreuses évolutions législatives concernant les brevets sur les médicaments⁶. Au terme de cette période de refonte réglementaire, le *Hatch-Waxman Act* modifie, en 1984, les conditions de demande d'AMM de génériques pour des molécules ayant perdu leur protection par brevet. En contrepartie d'une protection portée à 20 ans, éventuellement étendue à 25 ans grâce à l'utilisation de certificats complémentaires de protection (CCP), cette loi apporte trois modifications importantes à la législation sur les génériques (Mossinghoff, 1999). En premier lieu, elle donne la possibilité aux fabricants de génériques de présenter un dossier de demande simplifiée de mise sur le marché, l'ANDA (*Abbreviated New Drug Application*), qui se limite à la démonstration de la bioéquivalence entre le générique et le médicament princeps qu'il copie. Elle contient ensuite une disposition, dite « amendement Bolar », qui autorise les producteurs de génériques à conduire des études de bioéquivalence et à déposer leur demande d'AMM avant l'expiration du brevet, ce qui permet de commercialiser le produit générique dès son expiration. Elle garantit enfin une exclusivité de six mois au premier générique entrant sur le marché. La loi impose par ailleurs aux producteurs de princeps de déclarer tous leurs brevets. Ils sont répertoriés dans l'*Orange Book* qui en recense, notamment, les durées de validité et les périodes d'exclusivité.

En conséquence, jusqu'en 1994 et la mise en place des accords ADPIC (accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce, TRIPS en anglais), le marché des médicaments était dual : d'un côté un marché de produits brevetés, principalement développé dans les pays du Nord, de l'autre côté, au Nord et dans les pays du Sud les moins développés, un marché des génériques établi sur la base de copies (légales) des produits de référence.

Les accords ADPIC établissent un niveau minimal commun de normes internationales de protection de propriété intellectuelle ainsi que les mécanismes d'application et les sanctions que chaque État doit incorporer dans son droit interne. A l'instar de la réglementation américaine, les accords fixent la durée de validité des brevets à 20 ans et autorisent des CCP allant jusqu'à de 5 ans. Ces accords ont ainsi permis aux firmes du Nord d'étendre le champ d'application de leurs brevets à tous les pays. Cependant, les accords ADPIC ont une conséquence délétère pour les pays du Sud : ils leur interdisent de continuer à produire pour leurs propres marchés. Des exceptions, sous forme de licences obligatoires autorisent toutefois, sous certaines conditions juridiques assez restrictives, la production de copies de médicaments brevetés pour une distribution sur le seul marché local. Ce n'est qu'en 2001, avec la déclaration de

⁵ Le *screening* moléculaire est un procédé mis au point dans les années cinquante, consistant à soumettre de façon automatique des milliers de molécules à plusieurs séries de tests systématiques successifs afin de sélectionner les molécules répondant aux critères recherchés.

⁶ Notamment, en 1980, le *Stevenson-Wydler Technology Innovation Act*, qui instaure une législation pour breveter des innovations issues des laboratoires publics et, en 1982, le *Federal Courts Improvements Act*, installant une nouvelle cour d'appel pour le circuit fédéral d'assignation des brevets (Jaffe, 2000).

Doha, que le principe des licences obligatoires est assoupli. Dorénavant, chaque pays membre de l'OMC dispose de la liberté de motiver lui-même les licences obligatoires qu'il accorde. Les médicaments génériques ainsi produits peuvent en outre être exportés vers des pays où la capacité de fabrication est insuffisante ou inexistante.

1.2. Les réglementations nationales : entre garantie d'accès aux médicaments et impératif sanitaire

Un second élément de régulation ayant joué un rôle crucial pour le modèle "*blockbusters*" concerne les conditions sanitaires (AMM) et financières (fixation des prix des princeps) dans lesquelles sont produits et distribués les médicaments. Il s'agit, pour le régulateur, d'instruments privilégiés permettant de concilier trois objectifs pourtant antagonistes : l'accès généralisé au médicament, l'exigence de R&D et le respect des contraintes budgétaires auxquels sont confrontés les systèmes d'assurance maladie. À cet égard, plusieurs modèles coexistent. La régulation par le seul marché telle que celle prévalant aux États-Unis fait figure d'exception, dans la plupart des cas, la régulation combine plusieurs modes de régulation dans des dispositifs plus ou moins complexes.

Dans les années 1970, les prix des médicaments étaient principalement élaborés hors marché et reposaient dans beaucoup de pays sur une négociation entre les laboratoires et les acheteurs, en général les systèmes de santé, sur la base d'une valeur perçue par l'acheteur (*Value Based Pricing*). Le raisonnement sous-jacent prévalant à ces négociations était double, il impliquait d'une part que seuls des prix élevés (et/ou des subventions publiques élevées) devaient permettre de financer les dépenses de R&D indispensables. Il présupposait, d'autre part, qu'un meilleur produit coûterait toujours plus cher que son comparateur de référence.

Ces arguments, largement diffusés et entretenus par les laboratoires, ont été adoptés par les systèmes publics. L'Italie déterminait le prix, par exemple, comme un multiple des coûts des matières et des coûts de production établis par les laboratoires. Pour la France, les prix des médicaments similaires étaient négociés sur la base du prix des produits comparables sans que ce dernier ne soit mis en cause ni que le coût de R&D du médicament similaire ne soit évalué. Dans de nombreux pays, les prix étaient définis à partir des prix en vigueur dans un ou plusieurs pays de référence.

Si le progrès scientifique financé par ce moyen permettait d'envisager l'arrivée sur le marché de nouveaux produits plus performants, il entraînait cependant mécaniquement une escalade des prix. Aussi, à partir des années 1980, sans remettre en cause les principes du *Value Based Pricing*, les processus de négociation du prix se sont affinés tout en s'adaptant aux spécificités et aux difficultés du système d'assurance santé de chaque pays. Plus précisément, les régulateurs, confrontés à des déficits croissants, entendaient alors exercer un contrôle accru de la dépense et privilégier certains critères.

Schématiquement, les prix restaient plus ou moins négociés avec les laboratoires, dans un cadre pouvant prendre la forme d'un contrôle direct du prix comme au Canada ou au Mexique, d'un contrôle de la dépense comme au Royaume-Uni (contrôle par les profits des firmes) ou d'un contrôle prix-volume, comme en France. Ce dernier, le plus couramment utilisé (Hasset, 2004), est un mécanisme de partage des risques dans lequel le prix est négocié pour un volume donné de ventes, calculé en fonction des prévisions de vente des firmes. Si les ventes effectives dépassent ces prévisions, la différence est remboursée par le laboratoire, éventuellement assortie d'une pénalité.

L'arbitraire du *Value Based Pricing* et le risque qui découle, tant d'un point de vue financier que sanitaire, d'une détermination des prix fondée sur ce seul principe lorsque l'information sur les coûts est détenue par les laboratoires, a toujours été une préoccupation du régulateur. Plusieurs méthodes ont été développées à cet égard (Docteur, Moïse et Paris, 2009). Les

plus répandues étant le *benchmarking* international, pratiqué par les deux-tiers des pays de l'OCDE, le référencement thérapeutique tel que le prix de référence ou l'évaluation du médicament (*Health Technology Assessment*, HTA) (Tableau n°1).

Cependant, malgré la sophistication de ces méthodes, les travaux des Nations Unies (United Nations Centre on Transnational Corporations, 1979) et de l'OCDE (2008) ont montré que, la plupart du temps, les firmes conservent un avantage lors des négociations de prix bien que les acheteurs aient mis en place des règles tentant de limiter le pouvoir des firmes.

Tableau 1 : Méthodes de fixation des prix des médicaments remboursés

	<i>Benchmarking</i> international	Référencement thérapeutique	Evaluation médico-économique
Caractéristiques de la méthode	La négociation se base sur les prix fixés dans d'autres pays. Les pays les plus fréquemment utilisés sont : la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni*.	Comparer les propriétés thérapeutiques d'un nouveau produit à celles de ses concurrents (qui peut être un générique).	Comparer les coûts et l'efficacité incrémentales, évaluer l'impact budgétaire afin de déterminer si l'avantage thérapeutique d'un nouveau produit vaut le prix proposé par le laboratoire.
Pays utilisant cette méthode (exemples)	Canada, République Tchèque, Irlande, Grèce, Estonie, Finlande, France.	Canada, France, Hongrie, Pays-Bas, Pologne, Lettonie, République Tchèque.	Australie, Suède, certains États canadiens, France, Belgique, Allemagne, USA
Intérêts de la méthode	En se référant à des prix négociés dans des pays où les systèmes de régulation diffèrent, le régulateur limite les écarts trop importants pour un même produit.	Le référencement thérapeutique permet au régulateur de mettre l'accent sur l'innovation tout en évitant l'explosion des coûts. Si un nouveau médicament plus innovant que le référent, son prix est supérieur s'il est peu ou pas innovant (y compris les génériques) son prix est diminué par rapport au référent. Dans les deux cas, le médicament référent voit son prix baisser, soit immédiatement, de façon réglementaire, soit à plus long terme, lors des renégociations de prix (comme en France) ou en raison de la chute des ventes, menant les firmes à proposer États-Unis des ristournes	Tout comme le référencement thérapeutique, l'évaluation médico-économique permet d'affiner le prix d'un médicament en fonction de son degré d'innovation. Cependant, ces méthodes vont plus loin en tenant compte de l'impact de l'utilisation du médicament sur la qualité de vie et/ou sur les budgets publics. Pour cette raison, plus que pour le prix, l'évaluation est fréquemment utilisée pour la détermination du taux de prise en charge.

* L'Allemagne et le Royaume Uni n'utilisent pas la méthode du *Benchmarking* International

À partir de Docteur, Moïse et Paris (2009) et Koenig et Macgarvie (2011).

Les systèmes obligatoires de protection sociale ont, dès leur instauration, cherché à contrôler les prix des médicaments remboursables afin de garantir leur soutenabilité et l'accès aux soins au plus grand nombre. Les modalités de contrôle mises en place intégraient cependant la nécessité de maintenir des prix permettant de financer la R&D de nouvelles molécules. Cet objectif est au cœur même du mécanisme généralement retenu -la négociation- pour déterminer les prix. Pour le régulateur, C'est un procédé limitant au cas par cas le pouvoir de monopole des firmes. Pour ces dernières, c'est la garantie d'un chiffre d'affaires assortie d'une assurance de financement socialisé de sa R&D.

Pour faire l'objet d'une négociation sur son prix, le médicament doit cependant, au préalable, se plier à des exigences sanitaires de plus en plus strictes, se traduisant par un renforcement des procédures d'AMM. Dans les années 1960, à la suite des affaires du *Stalino*[®], du *Distilbène*[®] et surtout de la *Thalidomide*[®] les contrôles publics se sont renforcés et les AMM ont été créées. Les États-Unis ont ainsi instauré leur première procédure AMM en 1962 (*Kefauver-Harris Act*), suivis par plusieurs pays européens, fortement influencés par le modèle américain (Masson, 2005). Ce n'est cependant qu'en 1975 que la commission européenne impose une procédure d'AMM à tous les États membres pour les spécialités pharmaceutiques (directive CE/75/318). La France, réagissant après l'Allemagne et le Royaume-Uni, a établi les contrôles en « double aveugle » dans les années 70, la commission AMM a été créée en 1978 et l'Agence Française du Médicament a vu le jour en 1993⁷. L'Union Européenne s'est, quant à elle, dotée d'une Agence Européenne du Médicament (EMA) en 1995.

⁷ Devenue Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en 1998 puis Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en 2012.

Pour prétendre à une AMM, une nouvelle molécule doit dorénavant passer un processus de développement strictement règlementé et découpé en trois phases successives dans lesquelles la molécule est d'abord testée chez l'animal puis chez l'homme, sur des populations de plus en plus grandes. Dans cette procédure, essentielle pour les firmes, ces dernières participent directement ou indirectement à la décision. Elles assurent ainsi directement une grande partie du financement des organismes de contrôle⁸, elles fournissent par ailleurs les informations sur lesquelles sont basées les décisions d'AMM en diligentant et en finançant les études cliniques servant de support à l'expertise des médicaments. La participation des firmes est aussi indirecte notamment *via* des associations de patients qu'elles financent partiellement, voire intégralement (Vitry et Löfgren, 2011). Plusieurs associations européennes sont ainsi soupçonnées de conflits d'intérêts, notamment lorsqu'elles sont financées à plus de 90% par les laboratoires pharmaceutiques⁹.

En définitive, même si elles accompagnent l'industrie pharmaceutique depuis son avènement, les régulations du marché du médicament, tant celles portant sur le contrôle de l'efficacité des nouvelles molécules que celles s'appliquant aux prix des spécialités remboursables, se sont fortement accentuées au cours des années 1970 et 1980. C'est cette notable extension et sophistication des dispositifs, dont la plupart existaient déjà dans les années 1970, qu'illustre le tableau n°2.

Tableau n°2 : Politiques de régulation à la fin des années 1970 et à la fin des années 1990

		États-Unis	Royaume-Uni	Allemagne (RFA)	France	Japon	Brésil	Inde
	<i>À la fin des années</i>							
Exigences de sureté sanitaire pour l'obtention d'une AMM. (tests pré-AMM)	1970	oui	oui	oui	oui	non	non	oui
	1990	oui	oui	oui	oui	oui	oui*	oui
Exigences d'efficacité pour l'obtention d'une AMM	1970	oui	non	oui	oui	oui	non	oui
	1990	oui	oui	oui	oui	oui	n.d.	oui
Autorisation de substitution des principes par des génériques	1970	Selon les États	oui	non	non	non	non	non
	1990	Selon les États	oui	oui	oui	non	oui*	oui
Comparaisons coûts/efficacité	1970	oui	oui	oui	non	non	non	Non
	1990	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
Contrôle des prix	1970	Selon les États	oui	Selon les Länders	oui	oui	oui	Oui
	1990	Selon les États	oui	Selon les Länders	oui	oui	non*	oui
Reconnaissance des brevets sur les procédés	1970	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
	1990	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Reconnaissance des brevets sur les produits	1970	oui	oui	oui	oui	oui	non	non
	1990	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui

* Début des années 2000

Source : à partir de United Nations Centre on Transnational Corporations (1979)

1.3. Les fondements du modèle "*blockbusters*"

Le modèle "*blockbusters*" s'accommode -voire se nourrit- des régulations qu'il contribue à élaborer. Toutefois, ce modèle ne s'avère profitable aux firmes qu'à condition qu'elles réussissent à maintenir des volumes de ventes des médicaments très élevés durant la période de protection de leurs brevet et qu'elles parviennent à maintenir un rythme de renouvellement de leur production suffisamment rapide pour qu'une molécule venant à perdre son brevet soit remplacée par une autre. Afin de satisfaire ces conditions, les *big pharma* ont longtemps entretenu leur modèle de croissance par des stratégies marketing et une course à l'innovation.

⁸ Le budget de l'ANSM en France est assuré pour près de 80% grâce à des taxes payées par l'industrie pharmaceutique sur les demandes d'expertise. Les 20% restants étant financés par l'Etat.

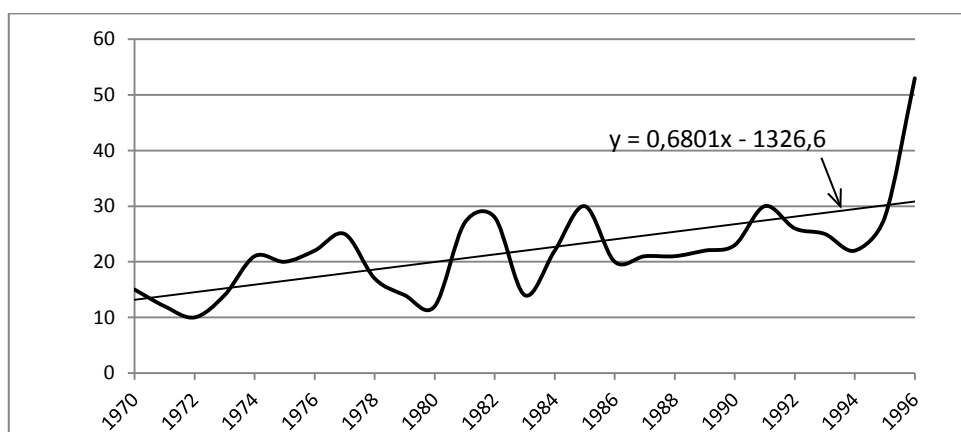
⁹ Deux associations de patients sont fréquemment citées : European Federation of Neurillogical Association et European Patients Forum.

L'industrie pharmaceutique a utilisé différentes techniques pour augmenter ses ventes durant la période de protection de leurs molécules. L'une des plus couramment utilisées était la diffusion d'information auprès des prescripteurs afin d'influencer leurs décisions. Celle-ci, qui s'apparentait à de la promotion et de la publicité, représentait une proportion assez stable, de l'ordre de 12% à 15%, du chiffre d'affaires des firmes. Cependant, cette stabilité en structure correspondait à un taux de croissance important en valeur, estimé en France à 48% entre 1999 et 2005 (Bras, Ricordeau, Roussille et Saintoyant, 2007).

Ces actions en direction des prescripteurs peuvent être classées en quatre catégories dont les poids respectifs tendent à se modifier (Abecassis et Coutinet, 2009). Le plus gros poste de dépenses des firmes était constitué des visites médicales promotionnelles, elles représentaient respectivement 60% aux États-Unis, 68% en Europe et 73,1% en France. La presse médicale constituait le second canal d'intervention des firmes sur les décisions des praticiens. Cela passait soit par l'intermédiaire du financement de publicités pour les médicaments, soit par la publication de résultats de recherches (entre 2/3 et 3/4 des publications de recherche des principaux journaux à l'intention des praticiens) (Abecassis et Coutinet, 2009). Ce second canal a toutefois été fortement rogné, passant en France, sur la période 1990-2004, de 15,9% à 5,7% des dépenses totales de promotion. Le troisième mode d'intervention était constitué d'actions de formation médicale en direction des médecins. Enfin, les firmes ont développé des sites "d'information" et de promotion médicale dédiés aux praticiens comme aux patients, de plus en plus fréquemment utilisateurs (Abecassis et Coutinet, 2007 ; Wald, Dube et Anthony, 2007).

Ces techniques de ventes invasives s'appuyaient sur un rythme soutenu d'innovations et de mise sur le marché de nouvelles molécules, imposé par la limitation dans le temps des brevets. La période couvrant les années 1970, 1980 et jusqu'au milieu des années 1990 est exemplaire du point de vue du nombre d'AMM accordées : alors que celui-ci est relativement faible durant la période précédente, les innovations et le développement de nouvelles molécules s'accélérent à partir des années 1970 et surtout au début des années 1990 (Graphique n°1).

Graphique n°1 : Nombre d'AMM accordées par la FDA pour de nouvelles entités moléculaires sur la période 1970-1996



Source : FDA

Au total, le modèle "blockbusters" sur lequel s'appuie l'industrie au cours des années 1970 à 1990 repose donc sur trois leviers :

- La protection des innovations par des brevets sur les molécules assurant aux firmes une position de monopole.

- Des prix élevés et garantis, associés à des techniques de ventes agressives afin d'écouler le maximum de médicaments au cours de la période où ils bénéficient d'une protection par brevet.
- Des innovations permanentes, afin de renouveler régulièrement le *pipeline* de "*blockbusters*" à l'origine du profit des firmes.

La régulation joue un rôle majeur sur chacun de ces piliers, principalement par l'élaboration d'une législation internationale et le maintien de la stabilité des brevets ou par le financement de l'innovation à travers une régulation hors marché des prix. C'est donc naturellement avec constance et véhémence que l'industrie a influencé cette régulation. Cependant, malgré ces efforts, à partir du milieu des années 1990, la pérennité de ce modèle va être compromise.

2. La fin du modèle du modèle "*blockbusters*" ?

Plusieurs éléments, pesant sur l'un ou l'autre des trois piliers du modèle, expliquent cette évolution. L'arrivée à échéance simultanée d'un grand nombre de *blockbusters*; les montées des exigences, tant sanitaire que financières, des systèmes de soins, l'assèchement du pipeline, lié au "retard" des biotechnologies et à la complexité croissante des techniques de R&D à mettre en œuvre, les évolutions quantitative et qualitative des marchés, dues de l'arrivée massive des pays du Sud, etc., sont autant d'entailles au modèle "*blockbusters*". L'une des caractéristiques de ces événements est que, d'abord du point de vue des systèmes de santé et des patients, mais aussi, dans une certaine mesure, du point de vue des firmes, le médicament générique semble y constituer une réponse plausible, qu'elle soit sous forme d'emplâtre ou de rempart.

2.1. Le déclin du modèle "*Blockbusters*"

Les régulations ont été les premières à bousculer le modèle "*blockbusters*" en adoptant des réglementations sur les médicaments génériques et en durcissant les exigences sanitaires sur les médicaments pour l'obtention d'une AMM et en instaurant des critères d'efficacité médico-économique lors des négociations de prix avec les laboratoires. Ces exigences interviennent dans une période au cours de laquelle de nombreux brevets arrivent à échéance sans que le rythme faible d'apparition des molécules innovantes ne réussisse à les remplacer dans le portefeuille des firmes.

A l'instar de la réglementation en vigueur États-Unis, mais avec l'intention de faciliter le développement des médicaments génériques¹⁰, la législation européenne entend préciser les conditions dans lesquelles ces médicaments peuvent accéder au marché. Alors qu'une première proposition de la Commission Européenne, analogue au *Hatch-Waxman Act*, avait été refusée en 1996 car jugée contraire à l'article 30 des accords ADPIC¹¹, la directive 04/27/EC de 2004¹², dite "clause Bolar", autorise les demandes d'AMM de génériques. En particulier, cette clause précise que les études et essais nécessaires à la demande d'AMM pour un générique, effectués avant l'arrivée à expiration du brevet protégeant la molécule de référence, ne doivent pas être considérés comme contraires au droit des brevets ni aux CCP pour les produits médicaux. Jusqu'en 2004, l'absence de législation européenne avait conduit les firmes désireuses de développer des génériques avant l'expiration du brevet à les produire en dehors de l'Union Européenne, souvent dans les futurs pays membres de l'UE (République Tchèque, Hongrie, Pologne Slovaquie).

¹⁰ L'Allemagne a été le premier pays européen à encourager les médicaments génériques, dès 1989.

¹¹ En particulier, la proposition a été jugée contraire à la précision selon laquelle les exceptions aux droits exclusifs conférés par un brevet ne doivent pas être la cause "d'un préjudice injustifié aux intérêts légitimes du titulaire du brevet, compte tenu des intérêts légitimes des tiers".

¹² Cette directive a été transposée en droit national des pays membres entre 2005 et 2007.

En définitive, par cette législation, l'Europe a rejoint la législation américaine et celle de la quasi-totalité des pays de l'OCDE pour lesquels la protection par brevet s'appuie sur les accords ADPIC et la législation sur les génériques reposent sur une clause de type Bolar (AIPPI, 2008).

Cette législation harmonisée de protection des innovations pharmaceutiques n'a pas été totalement combattue par les *big pharma*. D'une part parce que l'harmonisation avait fortement contribué au modèle "*blockbusters*" en assurant aux firmes des situations de monopole mondial sur leurs produits. D'autre part car la généralisation des clauses Bolar, mises en œuvre pour inciter la concurrence dès la fin de la période de protection par brevet, pouvait aussi s'avérer aussi un facteur de soutien aux détenteurs des brevets, en leur permettant de développer des stratégies de lutte contre les génériques à grande échelle.

Malheureusement, ces évolutions législatives se sont inscrites dans un contexte de perte massive et simultanée des brevets sur les *blockbusters* détenus par les firmes. Le phénomène est continu depuis et le nombre de brevets perdus en augmentation. Entre 2012 et 2018, les pertes de chiffre d'affaires liées sont estimées à 148 milliards de dollars (PWC, 2013). L'ampleur du phénomène est si importante pour les firmes que la situation a été qualifiée de "falaise des brevets".

La protection par brevet des molécules détenues par les *big pharma* s'est aussi distendue par la mise en place, principalement autour des thérapie antirétrovirales, des premières licences obligatoires, attribuées au Brésil et en Thaïlande, par des procédures particulières de brevetabilité, comme en Inde (Guennif, 2012) ou par le développement de licences volontaires via les *Médecines patent pool*, par exemple (Coriat et Weinstein, 2012).

Sur le plan sanitaire, le médicament a dû faire face à un renforcement des conditions d'AMM, notamment, au début des années 2000, à l'obligation de développer une véritable phase de pharmacovigilance, postérieure à la commercialisation du médicament. En Europe, les laboratoires ont ainsi, depuis les directives de 2001 (01/83/CE) et 2004 (04/27/CE), obligation d'adresser régulièrement aux autorités sanitaires des rapports périodiques relatifs à la sécurité des produits (tous les 6 mois durant les deux premières années après l'AMM et annuellement pendant les deux années suivantes puis tous les 3 ans).

Plus récemment, l'EMA a introduit une nouvelle approche, en trois volets, pour la gestion des effets indésirables (*Regulatory action to safeguard public health*, 2012) et la FDA a construit un système de surveillance active, appelé *Sentinel*, pour superviser la sécurité de tous les médicaments sur le marché américain (*Mini-Sentinel, FDA's New Tool for Monitoring the Safety of FDA-Approved Medical Products*, 2012). Enfin, les autorités de réglementation dans le monde collaborent plus étroitement. Un produit rejeté dans une région est donc susceptible d'être plus facilement rejeté dans les autres. Fin 2010, par exemple, l'EMA a retiré l'Avandia® (traitement du diabète) alors que la FDA imposait des restrictions strictes à son utilisation, les deux agences ayant échangé des notes avant de parvenir à cette décision.

À la perte des brevets sur les molécules les plus rentables et au durcissement des conditions d'AMM, les firmes espéraient opposer une arrivée massive de molécules innovantes, permettant de maintenir la rentabilité du modèle.

Cet espoir s'appuyait, dans les années 90, sur le développement des biotechnologies et de la génomique, et les perspectives de développement de nouvelles molécules qu'elles annonçaient. Cependant, ces technologies se sont révélées plus complexes que prévu. Elles ont fortement augmenté les coûts de R&D et, en dépit des dépenses réalisées, ont échoué à mener de nouvelles molécules jusqu'au marché. En 2007, par exemple, 18,5% des dépenses de R&D de l'industrie étaient consacrées aux biotechnologies (13 milliards de dollars sur 70), tandis que la FDA n'approuvait que 19 nouvelles entités moléculaires et biologiques, soit 3,7 milliards de dollars de R&D par molécule, très loin des 53 molécules approuvées en 1996 lorsque les

dépenses totales de R&D s'élevaient à 28 milliards de dollars (0,52 milliards de dollars de R&D par molécule, en dollars courants). Mécaniquement, ce phénomène a épuisé le *pipeline* des firmes : sur une période de cinq ans, en 2006, plus de 90 % des revenus totaux des *big pharma* provenaient de médicaments qui avaient été mis sur le marché avant 2001.

Ce "déficit d'innovation", dans lequel aucun nouveau produit ne vient compenser les pertes de brevets ou la concurrence d'autres produits, a rapidement mis à mal les profits des firmes à court et moyen terme. D'autant que le troisième pilier du modèle "*blockbusters*" –la garantie de prix élevés relayés par des stratégies de ventes agressives- est lui aussi battu en brèche.

Partout, la politique du médicament se focalise de plus en plus sur la réduction des dépenses de santé, *via* le durcissement des contrôles de prix et de taux de remboursement. Les pays européens comme les États-Unis ont mis en place, dans les années 1990, des mécanismes limitant le coût de la prise en charge par l'État ou les systèmes obligatoires d'assurance maladie. Appliqués aux médicaments dont le brevet a expiré et pour lesquels des génériques sont disponibles, ces mécanismes permettent à la fois de faire pression sur les laboratoires pharmaceutiques pour qu'ils baissent leurs prix et de sensibiliser les patients aux coûts des médicaments qu'ils consomment (voir tableau n°1). Différentes études sur l'un de ces mécanismes, le prix de référence montrent l'efficacité de ce type de mécanisme sur la baisse des prix des médicaments princeps comme des médicaments génériques (Verpillot, 2009).

Si l'efficacité de ces mécanismes est démontrée, on peut s'interroger sur l'absence relative de réaction des *big pharma* qui voient leurs profits rognés par cette nouvelle régulation. En réalité, la nouvelle régulation n'est pas si négative qu'il y paraît. En effet, en contrôlant plus strictement les prix, la régulation leur fixe des planchers susceptibles de constituer une barrière à la concurrence. Plusieurs études réalisées en Norvège (Brekke, Grasdal et Holmås, 2009), en Italie (Ghislandi, Krulichova et Garattini, 2005) et en Suède (Bergman et Rudholm, 2003) ont ainsi montré que, sans cette régulation, l'entrée d'un nouvel acteur conduirait à une baisse de prix supplémentaire.

Les contraintes budgétaires s'appliquant aux systèmes de santé les conduisent de plus en plus fréquemment à délimiter le périmètre de molécules prises en charge en les sélectionnant en fonction critères issus soit d'une évaluation thérapeutique, soit d'une évaluation économique des médicaments, soit des deux (Sermet, 2007).

La délimitation d'un périmètre de molécules pris en charge s'appuie le plus souvent sur la définition d'un panier de soins visant à prioriser les dépenses de santé (Batifoulier, 2012). Seules les molécules retenues au remboursement bénéficient des garanties de ventes au prix négocié avec les systèmes de soins. L'appartenance aux paniers de soins est donc décisive pour vendre.

Quasiment tous les pays de l'OCDE différencient les prix des médicaments à partir de leur valeur médico-économique. Dans les pays comme la France, où seule l'évaluation thérapeutique est retenue, la négociation entre les laboratoires pharmaceutiques et les institutions publiques repose sur deux éléments principaux, l'ASMR¹³ et la comparaison des prix proposés par les laboratoires à ceux des traitements existants. Lorsque la molécule est nouvelle, l'évaluation est difficilement réalisable et les données fournies par les firmes sont essentielles car l'ASMR est *a priori* incalculable en raison du manque d'éléments comparatifs. Les institutions publiques sont alors contraintes de retenir le prix proposé par les firmes. Le pouvoir de négociation des firmes est dans ce cas particulièrement important puisqu'elles sont en situa-

¹³ Le SMR est un critère absolu qui prend en compte : l'efficacité et les effets indésirables du médicament ; sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ; la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ; le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ; l'intérêt pour la santé publique du médicament. L'ASMR est quant à lui un critère relatif qui mesure le progrès thérapeutique ou la valeur ajoutée du médicament. Il s'agit d'évaluer l'intérêt du médicament par rapport à la thérapeutique déjà sur le marché.

tion d'imposer leurs prix de monopole. L'Allemagne et le Royaume-Uni ne négocient d'ailleurs pas le prix du médicament innovant. En conséquence, les firmes introduisent leurs nouvelles molécules en priorité dans ces pays, devenant de fait des pays de référence.

Les organismes de régulation privés ou publics exercent donc une régulation officielle de la production et de la vente des médicaments. Cependant, les firmes, par leurs actions, tentent de manipuler les décisions en matière de prix et de remboursement. Les objectifs initiaux de sécurité sanitaire et de maîtrise des dépenses sont difficilement atteints dans ce cas, conduisant les autorités sanitaires à renforcer les mesures discrétionnaires de réduction de coûts.

L'accumulation des défaillances et le durcissement des régulations ont mené l'ensemble des acteurs à explorer de nouveaux modèles parmi lesquels celui des génériques qui, à court terme au moins, présente le double intérêt de réduire le montant des dépenses de médicament et de contenir les baisses de chiffre d'affaires des firmes.

2.2. Le développement des génériques comme alternative sanitaire et financière

Les contraintes financières associées aux impératifs sanitaires amènent les systèmes obligatoires de santé à favoriser les génériques. Dans les pays du Nord, la régulation du médicament se focalise vers le générique tandis que dans les pays du Sud, les politiques de générique déjà en vigueur se renforcent car elles permettent l'accès aux soins à des populations qui en seraient privées sinon. Tout en tentant par tous les moyens de défendre leurs brevets, les *big pharma* se résignent à développer de nouvelles stratégies de produit.

Dans les pays du Nord les politiques en faveur des génériques se construisent, à la fin des années 1990, autour de trois grands principes. La simplification des procédures d'AMM, déjà mise en œuvre depuis 1984 aux États-Unis (cf. infra), le droit de substitution et les incitations à la prescription et à la consommation (voir tableau n°3).

Tableau n°3 : Politiques d'incitation à la prescription et à la consommation de génériques dans quelques pays de l'OCDE

	Allemagne	États-Unis	Espagne	France	Italie	Royaume-Uni	
Dates-clé	Prise en compte des génériques par le système de soins	1976	1978	Nd	1994	nd	1997
	Simplification des procédures d'AMM	2004 : Clause Bolar	1984 : Hatch-Waxman Act	2004 : Clause Bolar	2004 : Clause Bolar	2004 : Clause Bolar	2004 : Clause Bolar
	Développement des génériques	1989 : Loi Blüm (intro TFR) 1993 : Réforme Seehofer (gel temporaire des prix) 2002 : Droit de substitution aux pharmaciens	1978 : Autorisation de substitution avec Incitations financières	1998 : prix de Référence	1997 : Incitation à prescrire 1999 : Droit de substitution 2002 : DCI 2003 Généralisation des TFR	Nd	1997 : Incitation à prescrire par enveloppes budgétaires 2005 : TFR
Dispositifs	DCI	autorisée	autorisée	autorisée	obligatoire	autorisée	autorisée
	Substitution	obligatoire	selon les États	obligatoire	autorisée	autorisée	sans objet (prescription en DCI*)
	TFR	Oui (y compris biosimilaires)	Non	Nd	oui	nd	Oui
	Prix de référence	Oui	Non	Oui	oui	oui	Non
Incitations	Pharmaciens	non financières	financières	selon les régions	financières	financières	financières
	Patients :	financières	financières	financières	financières	financières	Non
	Médecins	financières	financières privées	selon les régions	financières et non financières	non financières	non financières

*DCI : Dénomination commune internationale des principes actifs.

Source : Auteurs

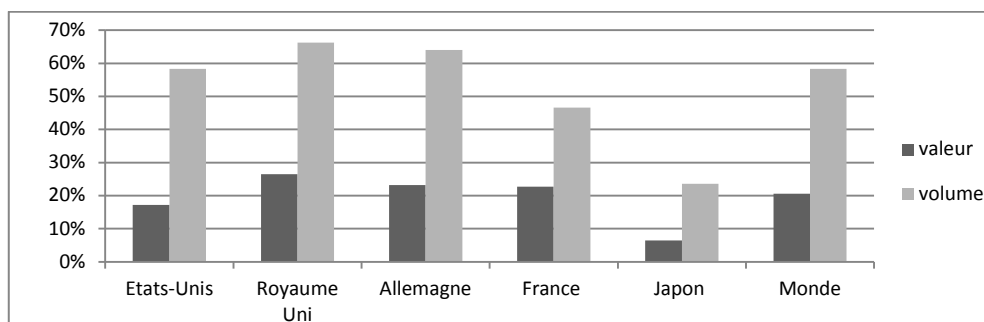
Le droit de substitution autorise le pharmacien à dispenser une forme moins onéreuse mais bio-équivalente du principe actif indiqué par le praticien. Ce droit, facilitant la consommation des génériques, existe dans beaucoup de pays à l'exception de ceux, comme le Royaume-Uni, dans lesquels la prescription se fait en DCI.

Les incitations à la prescription prennent différentes formes selon qu'elles s'adressent aux médecins, aux pharmaciens ou aux patients. Plusieurs dispositions s'adressent aux médecins habituellement jugés comme les principaux inducteurs de la consommation de soins. Celles-ci prennent généralement la forme de bonus comme, par exemple, aux États-Unis et au Royaume-Uni, dans les 1990, où certains médecins pouvaient conserver une partie des économies réalisées par de la prescription de génériques. En France les praticiens peuvent obtenir des avantages financiers s'ils respectent des objectifs de prescriptions inscrits dans le P4P ou le CAPI¹⁴.

La situation des pharmaciens est très différente car *a priori* ils n'ont pas intérêt à prescrire des génériques dans la mesure où leurs marges augmentent avec le prix des médicaments. Des incitations spécifiques ont été nécessaires : l'augmentation des marges des pharmaciens (France) ; l'instauration d'une prime à la vente (Suisse, France depuis 2012) ; l'utilisation de malus pénalisant financièrement les pharmaciens qui n'appliqueraient pas la substitution (Allemagne, France). Enfin, des incitations en direction des patients ont été mises en place, portant globalement sur les montants ou les taux de remboursement.

Toutes ces mesures ont eu comme conséquence d'augmenter la part de marché des génériques au détriment des princeps pour atteindre en moyenne, en 2011, 52% de part de marché en volume dans les 5 premiers marchés du médicament et 19% en valeur (graphique n°2).

Graphique n°2 : Part de marché des médicaments génériques en 2011



Source : IMS Health, 2011

Ces transformations, associées aux évolutions dans les pays du Sud, affectent les prévisions de croissance du marché mondial du médicament. Celui-ci a atteint 134 milliards de dollars en 2011 et devrait atteindre 231 milliards de dollars en 2017. Sur la période 2010-2015, le taux de croissance annuel moyen mondial du marché des médicaments est de l'ordre de 4% tandis que celui des génériques est estimé à 12% (avec des écarts importants selon les pays, voir tableau n°4).

¹⁴ Le P4P (paiement à la performance) et le CAPI (Contrat d'amélioration des performances individuelles) sont deux outils en direction des médecins. Tous deux proposent une rémunération proportionnelle au degré de réalisation d'objectifs spécifiques parmi lesquels la prescription de génériques.

Tableau n°4 : Prédiction du taux de croissance annuel moyen du marché des médicaments sur la période 2010-2015

	Ensemble des médicaments	Médicaments Génériques
Amérique du Nord	1%	11%
Europe	2%	9%
Japon	1%	6%
Reste du Monde	15%	19%
France	-2% à -1%	9% à 12%
Monde	4%	12%

Source : IMS Health

Cette forte progression du marché des génériques est principalement portée par la croissance de celui des pays émergents, les *pharmerging*¹⁵. Ces pays devraient doubler leurs dépenses en produits pharmaceutiques, pour atteindre entre 150 et 165 milliards de dollars en 2016. Ainsi, la contribution des *pharmerging* à la croissance du marché mondial passerait de 37% pour la période 2006-2010 à 63% pour la période 2011-2014. En 2015 la part de marché des *pharmerging* serait proche de 30%, identique que celle des États-Unis (IMS, 2012). Cette croissance s'expliquant par l'augmentation des revenus, le développement des médicaments « low cost » et les programmes gouvernementaux destinés à accroître l'accès aux médicaments (IMS, 2012). Ces évolutions ont comme conséquence sur le marché mondial et à l'horizon 2016, d'une part une baisse du poids des pays développés au profit des *pharmerging* et, d'autre part, une baisse de la part des princeps au profit des génériques (Tableau n°5).

Tableau n°5 : Evolution du marché mondial du médicament entre 2011 et 2016 (prédiction)

2016	Princeps (P) : 53% (615-645 Md\$)			Génériques (G) : 35% (400-430 Md\$)			Autres (A) : 12% (130-160 Md\$)		
	Pays développés (2011: 627Md\$; 2016 : 615-645Md\$)			"Pharmerging" (2011: 194Md\$; 2016 : 345-375Md\$)			Reste du monde (2011: 135Md\$; 2016 : 140-170Md\$)		
	P : 69%	G : 18%	A : 13%	P : 24%	G : 65%	A : 11%	P : 51%	G : 40%	A : 9%
2011	P 73%	G 14%	A 13%	P : 30%	G : 57%	A 13%	P : 58%	G : 33%	A : 9%
	Princeps (P) : 63% (596Md\$)			Génériques (G) : 25% (242Md\$)			Autres (A) : 12% (118Md\$)		

Source : IMS (2012)

Ces perspectives de forte croissance du marché mondial des génériques constituent une forte incitation pour les *big pharma* à se tourner vers ce marché. Elles ont, à cet effet, développé différentes stratégies que l'on peut regrouper en trois grandes catégories : l'une axée sur le développement de nouveaux produits, la seconde basée sur l'acquisition de brevets par Fusions et Acquisitions (F&A) et alliances et, la troisième s'appuyant sur l'utilisation de stratégies juridiques et de procédures judiciaires¹⁶.

Le développement de nouveaux produits peut prendre différentes formes. Le *switch (Rx-to-OTC)* est une stratégie définie comme le transfert volontaire de statut d'une molécule à prescription médicale obligatoire (*Rx*) à celui de molécule à prescription facultative (*OTC*) (Hester, 2005). Les politiques de *switch* présentent de nombreux avantages pour les firmes

¹⁵ Les *Pharmerging* sont les pays où la croissance prévue de dépenses pharmaceutiques pour les 5 années à venir est supérieure à 1 milliard de dollars et dont le PIB par tête est inférieur à 25 000\$ PPA. Ces marchés incluent en 2012 : Chine, Brésil, Inde, Russie, Mexique, Turquie, Pologne, Venezuela, Argentine, Indonésie, Afrique du Sud, Thaïlande, Roumanie, Égypte, Ukraine, Pakistan, Viet-Nam (IMS, 2012).

¹⁶ Pour un développement de ces stratégies, voir Abecassis et Coutinet (2009) ; (Grandfils, Paris et Sermet, 2004) ou Direction Générale de la Concurrence (2009).

notamment en termes de prix, car le prix des OTC n'est pas complètement régulé et le produit est payé par les patients. Plusieurs laboratoires ont utilisé cette stratégie comme par exemple Schering-Plough, firme détentrice du brevet de la loratadine (clarityne[®]) qui a effectué le switch de sa molécule en 2002, année de l'expiration du brevet¹⁷. Plus récente, la stratégie des "marques ombrelles" se multiplie rapidement. Les marques ombrelles sont des noms de fantaisie communs à plusieurs médicaments et assortis d'une allégation distinctive à chaque produit. Par exemple, la firme Aventis utilise son produit phare le Doliprane[®] pour développer de nouveaux produits tels que le Doli Rhume[®] ou le Dolitabs[®]. De son côté, la firme Urgo, propriétaire de la marque Humex[®], la décline en 16 produits différents comme Humex Mal de gorge menthe[®] ou Humex TS Pholcodine[®], appartenant à des classes thérapeutiques différentes. Cette pratique d'utilisation des marques ombrelles est souvent choisie lorsqu'un produit fait l'objet d'un *switch*.

Une autre forme de développement des médicaments est celui de médicaments similaires les *me-too* qui sont des molécules qui appartiennent à la même classe thérapeutique de leur produit de référence mais qui bénéficient d'innovations incrémentales ou de modifications mineures suffisantes pour ne pas être considérées comme des génériques. À ce titre ils peuvent être protégés par de nouveaux brevets. Dans le domaine des biotechnologies, le cas de l'Epogen[®] de la firme Amgen mis sur le marché en 1994 a fait l'objet d'un *me-too*, le Dynepo[®], de la part de Transkaryotic Therapeutics et de Sanofi-Aventis ayant obtenu une AMM en Europe en 2002.

La seconde catégorie de stratégies consiste à acquérir des molécules protégées par des brevets par l'intermédiaire d'opérations de F&A. L'industrie pharmaceutique a connu durant la période des années 1990 une vague importante de F&A dont beaucoup étaient motivées par l'acquisition de brevets (Abecassis et Coutinet, 2008). Un exemple de cette stratégie est donné par l'acquisition, en 2003, de Pharmacia Corp. par Pfizer pour 59 milliards de dollars, motivée notamment par le brevet du Celebrex[®] (anti-inflammatoire non stéroïdien). Plus récemment, en 2011, l'acquisition de Genzyme par Sanofi pour 20,1 milliards de dollars était principalement motivée par les espoirs de profits suscités par la molécule Lemtrada, commercialisée jusqu'à présent dans le traitement de la leucémie mais semblant donner de bons résultats contre la sclérose en plaque. Les profits estimés de la vente de cette molécule s'élèveraient à 20 milliards de dollars en 2017.

Enfin, les firmes utilisent aussi des techniques juridiques ou judiciaires pour retarder les pertes de brevets. Parmi celles-ci, le dépôt de grappes de brevets ou de brevets secondaires renforce et prolonge la position de monopole des laboratoires. Ceci consiste, par exemple, à multiplier les dépôts de brevets pour une même molécule, celle-ci étant alors protégée par des brevets successifs déposés à des périodes différentes. Les procédures judiciaires visant à retarder la commercialisation des génériques sont particulièrement utilisées. L'exemple le plus célèbre est vraisemblablement l'affaire du Clopidogrel, produit et commercialisé sous le nom de Plavix[®] par Sanofi-Aventis en Europe et Bristol Myers Squibb (BMS) aux États-Unis. Initiée en mars 2002 par un procès pour contrefaçon intenté par Sanofi-Aventis et BMS contre Apotex (génériqueur canadien), l'imbroglio judiciaire a permis à Sanofi-Aventis/BMS d'éviter la production de génériques de ce médicament jusqu'en 2009¹⁸. Les laboratoires peuvent également développer des négociations, voire des relations partenariales avec les généri-

¹⁷ Le brevet expirait fin novembre 2002. Le laboratoire Schering-Plough a lancé un médicament OTC (claritin OTC[®] aux USA) pour lequel l'AMM a été obtenue en novembre 2002, alors que les premiers génériques n'ont été commercialisés qu'en janvier 2003, pour certains en collaboration avec Schering-Plough (Claritin D24 hour[®]).

¹⁸ L'affaire s'est terminée en octobre 2011. Apotex a été condamné par la cour d'appel du circuit fédéral américain à verser la somme de 442 209 362 \$US à Sanofi et BMS au titre des dommages et intérêts. Cette somme s'ajoute aux 1 258 682 \$US payés par Apotex au titre des intérêts courus postérieurement au jugement et aux 900 000 \$US au titre des dépens.

queurs afin de limiter la commercialisation, de partager des marchés ou de réaliser des transferts de valeur.

Les *big pharma* n'ont pas cru au déclin du modèle "*blockbusters*" car elles comptaient sur le renouvellement des molécules protégées. Elles ont donc accompagné les régulateurs dans leurs évolutions vers les génériques tout en essayant de maintenir leurs positions et de contrer les génériqueurs dans cette optique. Les incitations au développement du générique ont finalement affecté les profits des firmes avant l'arrivée des nouvelles molécules espérées.

Les évolutions réglementaires favorisant l'introduction des médicaments génériques n'ont pas été spécifiques aux pays du Nord. Beaucoup de pays du Sud, notamment les *pharmerging* se sont appuyés sur ces médicaments pour reprendre possession de leurs marchés intérieurs. Cette démarche leur a permis de développer des systèmes d'assurance et des services médicaux de base à des prix accessibles à leur population. Ce contexte au Nord et au Sud a constitué à la fois une concurrence forte sur le marché des médicaments et, en l'absence d'innovation, une opportunité de débouchés.

3. La régulation au secours des *big pharma*

Poussées par ces évolutions du marché, les *big pharma* se sont résignées à modifier leur modèle et à développer des stratégies de production et de commercialisation de génériques.

Dans le même temps, afin de redynamiser l'innovation, les pays du Nord ont assoupli leurs réglementations pour inciter les firmes à innover et à offrir de nouvelles molécules répondant à la demande de leur population. Aujourd'hui, dans ces pays, un nouveau modèle semble se dessiner, caractérisé par des technologies de pointe, un ciblage sur des segments de population de patients et des interrelations fortes avec les organismes de régulation.

3.1. Le générique : fatalité ou opportunité ?

Le développement des médicaments génériques constitue une réponse rapide et relativement facile aux difficultés que les *big pharma* rencontrent sur le marché des princeps. Ce choix stratégique offre de nombreux avantages pour les firmes : les génériques nécessitent des coûts de R&D relativement faibles (plus faibles que pour les princeps) ; les AMM sont simplifiées, donc moins coûteuses et plus rapides à obtenir ; la production de génériques est un moyen d'utiliser les capacités de production excédentaires et de profiter des effets de marque dont les *big pharma* bénéficient. Ce choix permet également de satisfaire aux contraintes de coût des systèmes obligatoires. Enfin, il donne aux firmes la possibilité de profiter des opportunités offertes par les nouvelles régulations et la croissance du marché dans les *pharmerging*.

Dans cette optique toutes les *big pharma* ont choisi de développer des médicaments génériques même si elles ne l'ont pas fait de la même façon ni en même temps. Pour y parvenir, plusieurs procédés sont possibles, tels que le développement par croissance interne, par croissance externe *via* des F&A ou la formation d'alliances.

Les stratégies retenues par Novartis, d'une part, et par Pfizer, d'autre part, en constituent une illustration. Dès 1996, lors de la création par fusion de Novartis, une filière « génériques », Sandoz a vu le jour. À partir de 2000, Sandoz se spécialise sur les médicaments génériques et, progressivement, Novartis utilise la marque ombrelle Sandoz pour tous ses génériques. Dès 2004, Novartis-Sandoz entame une série de F&A (Tableau n°6) dont la dernière est le rachat, en mai 2012, de Fougera Pharmaceuticals, leader mondial du générique dermatologique. La stratégie de Novartis-Sandoz est donc clairement de se positionner en leader mondial du générique : en 2012, les ventes de génériques représentent près de 20% des ventes du groupe.

Les choix stratégiques de Pfizer sont nettement différents. En 2009, Pfizer se positionne sur ce marché avec d'une part la création d'auto-génériques (ou génériques de marque)¹⁹ pour 7 de ses molécules et, d'autre part avec le rachat des droits de 39 génériques aux États-Unis et 20 en Europe.

Le développement d'auto-génériques présente de nombreux avantages, notamment celui d'être le premier sur le marché, de bénéficier d'une période d'exclusivité attribuée au premier génériqueur (180 jours aux États-Unis) et de profiter d'un effet de marque (Yacoub et Laperche, 2010). Ainsi, Pfizer a mis sur le marché un générique, le Sildenafil[®], de son princeps, le Blockbuster Viagra[®], dont le brevet détenu depuis 1998 est tombé en 2013. Quinze autres firmes, dont des *big pharma* comme Novartis-Sandoz, ou des génériqueurs comme Teva ont aussi obtenu des AMM pour des génériques du Viagra[®].

Le groupe a racheté plusieurs génériqueurs dont le brésilien Teuto Brasileiro et a tenté d'acquérir l'allemand Ratiopharm et l'indien Micro Labs. Ces acquisitions montrent que la stratégie de Pfizer est double : se positionner sur les marchés des génériques occidentaux et pénétrer les marchés des pays émergents.

A l'instar de Novartis et Pfizer, les *big pharma* se sont lancées, au début des années 2000, dans une politique effrénée d'acquisition de laboratoires produisant des génériques, d'abord des pays du Nord puis des pays émergents (Tableau n°6).

Tableau n°6 : Principales opérations de F&A impliquant une *big pharma* et un producteur de génériques depuis 1996

	Acquéreur	Pays	Cible	Pays	Entité créée
2012	Tadeca	Japon	URL Pharma Inc	États-Unis	Tadeca
2012	Tadeca	Japon	Multilab	Brésil	Tadeca
2012	Sanofi	France	Genfar	Colombie	Sanofi
2012	Watson	États-Unis	Actavis	Suisse	Watson
2012	Novartis-Sandoz	Suisse	Fougera Pharma.	États-Unis	Novartis-Sandoz
2010	Pfizer	États-Unis	Teuto Brazleiro	Brésil	Pfizer
2010	Abbott	États-Unis	Piramal (Generic)	Inde	Abbott
2010	Teva	Israël	Ratiopharm	Allemagne	Teva
2009	Sanofi	France	Kendrick Farmaceutica	Mexique	Kendrick
2009	Novartis-Sandoz	Suisse	Ebewe Pharma	Autriche	Sandoz Ebewe
2008	Daiichi-Sankyo	Japon	Ranbaxy	Inde	Daiichi-Sankyo
2007	Mylan	États-Unis	Merck Generics	Allemagne	Mylan
2006	UCB Pharma	Belgique	Schwarz	Allemagne	UCB Pharma
2005	Sandoz	Suisse	Hexal	Allemagne	Sandoz
2005	Teva*	Israël	Ivax	États-Unis	Teva
2004	Merck Generics	Allemagne	NM Pharma AS(filiale Pfizer)	États-Unis	Merck Generics
2004	Teva*	Israël	Dorom SRL (filiale Pfizer)	Italie	Teva
2004	Novartis-Sandoz	Suisse	Durascan (filiale Astra-Zeneca)	Danemark	Sandoz
2004	Novartis-Sandoz	Suisse	Sabex	Canada	Sandoz
2002	Teva*	Israël	Bayer Pharma SA	Allemagne	Teva
2001	Novartis-Sandoz	Suisse	Lagap Pharmaceuticals	Royaume-Uni	Sandoz
2000	Novartis-Sandoz	Suisse	Apothecom (filiale BMS)	États-Unis	Sandoz
2000	Novartis-Sandoz	Suisse	BASF Generics	Allemagne	Sandoz
1999	Pfizer	États-Unis	Isis Pharma (filiale Schwarz)	Allemagne	Alpharma
1998	Glaxo Wellcome	États-Unis	Amoun Pharmaceuticals	Egypte	Glaxo Wellcome
1998	Pfizer	États-Unis	Cox (filiale Hoechst)	Royaume-Uni	Alpharma
1997	Watson	États-Unis	Rugby (filiale Hoechst)	États-Unis	Watson
1996	Teva*	Israël	APS/Berk (division Rhône Poulenc)	Royaume-Uni	Teva
1996	Ciba-Geigy	Suisse	Sandoz	Suisse	Novartis

*Teva est un génériqueur qui se développe dans les pays du Nord par croissance externe

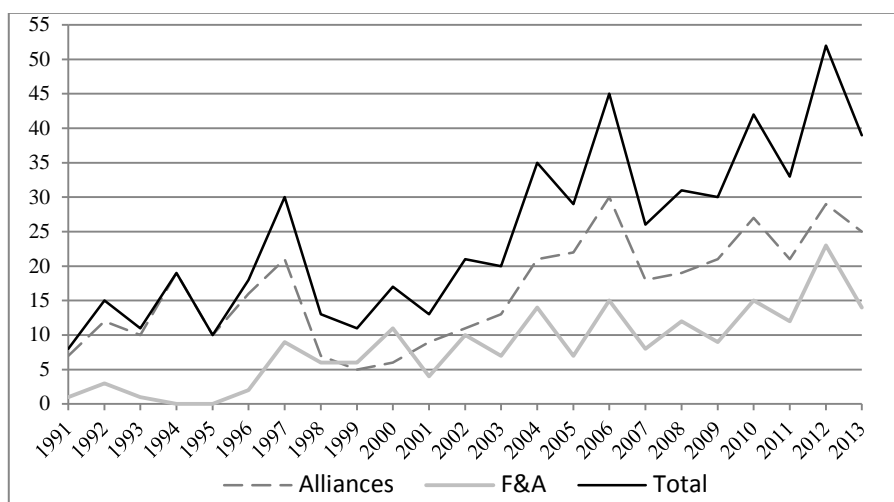
Sources : Auteurs et Elsevier BI (2014)

¹⁹ Les auto-génériques sont les génériques produits par les laboratoires à partir de leurs princeps dont le brevet est échu.

L'intérêt des firmes pharmaceutiques pour le marché des génériques peut aussi être illustré par le nombre d'opérations de F&A et d'alliances impliquant des producteurs de génériques quelle que soit la taille des firmes impliquées dans l'opération. Celui-ci est croissant sur la période 1991-2013 et s'élève à 379 alliances et 189 F&A.

Le graphique n°3 permet d'identifier trois grandes étapes dans la réalisation des F&A et surtout des alliances. Un premier pic en 1996 et 1997 qui suit l'instauration des accords AD-PIC obligeant les génériqueurs à acquérir des licences de production et/ou de distribution. La seconde période, au début des années 2000, correspond à la première grande phase de perte de brevets sur les Blockbusters. Beaucoup d'alliances sont alors utilisées pour liquider des contentieux juridiques, d'autres permettent aux firmes de s'adapter aux évolutions des réglementations nationales qui encouragent l'introduction de génériques. Enfin, depuis 2008, les alliances comme les F&A correspondent surtout à des stratégies de pénétration des *pharmerging*.

Graphique n°3 : Nombre d'alliances et de F&A impliquant des producteurs de génériques sur la période 1991-2013



Source : Données Elsevier BI, (2014)

3.2. Émergence d'un nouveau modèle "*Blockbusters*" ?

Deux grandes stratégies semblent donc coexister au sein des *big pharma*, l'une centrée sur des *blockbusters* vieillissants et des génériques de marque dans les pays du Nord, l'autre sur des génériques, y compris innovants, dans les pays du Sud. Pour autant, du point de vue des firmes, le principal défaut du modèle générique est sa faible rentabilité à moyen et long terme. Celle-ci s'explique par des éléments endogènes et exogènes. D'un côté le modèle est basé sur des produits standardisés, une innovation incrémentale et une forte concurrence entre producteurs. De l'autre côté, dans les pays du Nord, les modalités de négociation de prix, notamment les arbitrages prix/volume pour les produits les plus courants, conduisent à des baisses de prix.

Au-delà des conséquences de la faible rentabilité de ces médicaments sur les profits, celle-ci est peu compatible avec le financement de marché auquel les firmes recourent de façon croissante.

Du point de vue des régulateurs, l'absence d'innovation radicale se heurte à une demande de soins plus performante, mieux ciblée, notamment sur des pathologies rares.

Au total, les limites pour les firmes et les régulateurs d'un modèle centré sur les génériques conduisent, au Nord, à esquisser un nouveau modèle de production favorisant l'innovation. En revanche, dans les *pharmerging*, les perspectives de croissance sont telles que les laboratoires continuent, par l'intermédiaire d'alliances et d'acquisitions, à pénétrer ces marchés ou à accroître leurs parts de marché.

L'hypothèse d'un modèle dans lequel les laboratoires abandonneraient les princeps pour se focaliser sur les génériques entraîne un risque économique et social évident de disparition des capacités de recherches et d'innovations. En réaction, l'exigence sociale en faveur du développement de médicaments pour les maladies rares ou à "vide thérapeutique", prend la forme de politiques publiques ciblées, de revendications de la part des associations de patients et de fondations qui participent au financement de recherches pour certaines pathologies. Enfin, dans un contexte d'essor de la démocratie sanitaire, l'ensemble des acteurs demande des médicaments cliniquement et économiquement plus efficaces, c'est-à-dire permettant de baisser la mortalité ou la morbidité, d'améliorer l'efficacité du système de soins et de réduire la consommation.

Pour répondre à ces exigences et aux objectifs de rentabilité des firmes, les autorités sanitaires instaurent des licences adaptatives (*adaptive licencing* pour la FDA ; *staggered approval* pour l'EMA). Le principe de ces licences est d'autoriser une mise sur le marché anticipée de certaines molécules en réduisant son indication à une population cible, médicalement suivie et servant de source d'information pour une évaluation en situation réelle. L'autorisation est revue de façon incrémentale en tenant compte des résultats obtenus. Cette nouvelle approche d'attribution des AMM permet de raccourcir les délais de mise sur le marché et satisfait à la fois les firmes qui peuvent commercialiser plus tôt leurs produits et les patients qui disposent plus rapidement de traitements innovants.

Par ailleurs, les modalités de fixation des prix et des taux de remboursement, issus d'évaluations médico-économiques, établies lors du modèle "*blockbuster*" (cf. infra) continuent d'être, pour les firmes, des incitations fortes à innover et à développer de nouveaux traitements. Ces modes de négociation de prix pour les nouvelles molécules butent toujours sur l'asymétrie d'information privant le négociateur (public ou privé) des capacités à évaluer l'amélioration réelle apportée par la molécule. Il doit se résoudre à accepter le prix proposé par le laboratoire. Cependant, face à cette incertitude, des techniques récentes de partage des risques fondés sur les résultats, ont été développées. Le prix y est négocié conditionnellement à l'efficacité annoncée par le laboratoire²⁰. Ce prix conditionnel intègre des objectifs de volume de ventes, d'efficacité du traitement et d'amélioration de la prise en charge du patient. Le prix et le taux de remboursement seront alors revus en fonction des résultats. Un médicament innovant garantit ainsi au laboratoire une situation de monopole et un prix élevé.

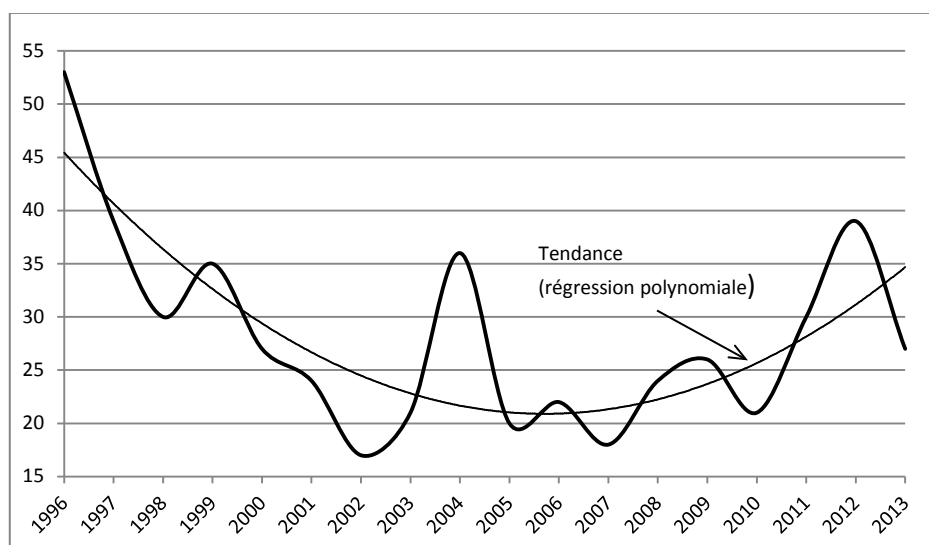
Les modalités de financement des firmes et de leurs activités de R&D constituent aussi une incitation à l'innovation. L'importance croissante du financement de marché renforce le poids des actionnaires et l'obligation des firmes de satisfaire leurs exigences de rentabilité. L'accès au financement est alors conditionné au portefeuille de brevets et à l'importance du *pipeline* détenu par la firme. Ces nouvelles molécules innovantes et protégées par des brevets seront mieux à même que les médicaments génériques de remplir les conditions de rentabilité demandées par les actionnaires.

²⁰ Une telle méthode a été contractualisée en France dans l'accord cadre LEEM-CEPS de régulation budgétaire entre l'État et les entreprises du médicament du 5 déc. 2012. Cet accord prévoit une procédure de prix conditionnels où des études médico-économiques post-AMM sont susceptibles de mener à une renégociation à la hausse ou à la baisse du prix.

Les autorités de régulation, après avoir développé des outils pour favoriser l'introduction et le développement des médicaments génériques, semblent opter pour une régulation incitant à l'innovation pour améliorer l'efficacité des traitements. La superposition de deux régulations contradictoires, répondant à deux objectifs antagonistes, conduit les firmes à adopter ces deux stratégies mais neutralise les effets attendus de chacune des politiques du médicament. En réponse aux politiques de développement des génériques, les firmes produisent des médicaments peu innovants, peu chers et relativement peu rentables. Incitées par les nouvelles régulations, elles cherchent à mettre sur le marché des produits innovants, vendus à prix élevé et dont la rentabilité attendue est forte. Avec cette double régulation, la socialisation du financement des innovations par les prix ne repose plus sur la totalité des médicaments mais sur la seule portion des médicaments innovants. Les prix proposés par les firmes sont, en conséquence, plus élevés.

La décennie 2010 semble marquer un nouveau tournant du point de vue de l'arrivée de nouvelles molécules (graphique n°4). En effet, aux États-Unis, depuis 2007, le nombre de nouvelles molécules suit une tendance à la hausse, surtout depuis les 3 dernières années, et 2012 apparaît comme une année exceptionnelle²¹. Un des faits marquants de cette tendance est l'accroissement des molécules issues de procédés génétiques et biologiques (+17%). Ainsi, la part de ces molécules a dépassé celle des molécules chimiques depuis 2010.

Graphique n°4 : Nombre d'AMM accordées par la FDA pour de nouvelles entités moléculaires sur la période 1996-2013



Source : FDA (2013)

Les nouvelles molécules issues des techniques génétiques ou génomiques arrivant sur le marché se distinguent en plusieurs points des médicaments présents sur le marché : *blockbusters* et génériques. Le premier point distinctif concerne le mode de distribution. Contrairement aux molécules chimiques traditionnelles, ces nouvelles molécules permettent une personnalisation du traitement en ciblant de façon précise, parmi les patients présentant les mêmes signes cliniques, les seuls patients réceptifs à l'effet du médicament. Elles évitent, *de facto*, de nombreux effets indésirables ou dangereux. Ce ciblage est issu d'une meilleure connaissance

²¹ Le travail se base sur les données de l'agence américaine FDA car les données de l'agence européenne EMA sont délicates à utiliser compte tenu du passage progressif des procédures par pays à une procédure centralisée. Ceci nuit peu à l'analyse dans la mesure où les firmes présentent en général leurs demandes d'AMM sur l'ensemble des pays du Nord.

des pathologies et de chaque patient, acquise grâce à des tests de diagnostic capables d'analyser un ou plusieurs biomarqueurs²² et de sélectionner, en fonction de l'état du biomarqueur, la population de patients réceptive. Ces tests, associés à une molécule thérapeutique, portent le nom de tests diagnostiques « compagnons ». L'association de la molécule et d'un ou plusieurs tests compagnons améliore singulièrement l'efficacité du traitement ciblé, ce qui mènera vraisemblablement, à l'obligation d'associer le diagnostic compagnon aux nouvelles molécules candidates à une AMM. La FDA a, à cet égard, récemment refusé l'AMM au traitement Omapro (contre la leucémie) sous prétexte qu'il était présenté sans diagnostic compagnon.

A *contrario*, le laboratoire Roche a obtenu une AMM européenne en 2013 pour une nouvelle formulation de son médicament Herceptin[®] pour le traitement du cancer du sein HER2-positif²³. Compte tenu du coût du traitement par patiente (estimé à 124 800 dollars par an aux États-Unis), l'opportunité de disposer d'un test diagnostique du biomarqueur HER2, qui n'est positif que pour le quart des femmes, est réelle pour les organismes d'assurance maladie.

Le coût élevé des traitements constitue la seconde spécificité des nouvelles molécules. Elles s'inscrivent dans des traitements plus coûteux que les précédents, chimiques. Ainsi, en 2012, le prix moyen d'une thérapie chimique au Royaume-Uni est de 700 dollars contre 14 750 dollars pour une thérapie biologique.

Compte tenu de ces coûts élevés, les stratégies industrielles retenues par les *big pharma* ciblent un nombre restreint de pathologies rentables pour les marchés du Nord. Ceci constitue la troisième caractéristique des nouvelles molécules. Ainsi, sur les 7891 molécules en cours d'essais cliniques en 2012, 30% couvrent les cancers et les maladies auto-immunes et 20% des maladies rares.

En dernier lieu, ces nouvelles molécules sont issues d'un modèle de R&D au sein duquel les laboratoires ont renforcé leurs collaborations pour limiter les coûts. Celles-ci prennent la forme d'alliances ou de *joint-venture* entre *big pharma* et *start-up* de biotechnologie ou entre *big pharma* entre elles, voire entre *start-up* entre elles. L'alliance entre la filiale biotechnologique Jansen du laboratoire Johnson & Johnson et la firme biotechnologique Capricor Therapeutics Inc. conclue en janvier 2014 dans le but de développer un programme de thérapie cellulaire cardiovasculaire en constitue une illustration.

En renouant avec ses anciens principes, la régulation a facilité la mise sur le marché de nouvelles molécules innovantes. Celles-ci possèdent des caractéristiques en termes d'amélioration de l'efficacité des soins, permettant aux firmes d'exiger des prix élevés. En ce sens elles répondent, au Nord, aux exigences de l'ensemble des acteurs : aux firmes, assurées d'obtenir des profits élevés, aux organismes de remboursement et aux patients qui bénéficient de médicaments plus efficaces et mieux ciblés.

Cependant, ce modèle n'est pas (encore) transposable au Sud. Les *big pharma* continuent d'y produire des génériques, principalement en s'associant, par alliances ou F&A, à des producteurs locaux. De telles associations leur permet, à moyen terme de disposer de canaux de production et de distribution pour les futurs génériques issus de leurs brevets actuels. À l'inverse, ces alliances permettent aux génériqueurs du Sud de pénétrer les marchés du Nord. Au total, le modèle d'échanges internationaux qui se dessine reste marqué par une forte différence Nord/Sud (ou Nord/*Pharmerging*) mais le clivage se déplace d'une hégémonie des *big pharma* du Nord vers une organisation plus "standard" dans l'industrie, où des *big pharma*

²² Un biomarqueur est une caractéristique biologique propre à une pathologie. Les biomarqueurs ciblés par les diagnostics sont des caractéristiques moléculaires, biochimiques ou cellulaires servant d'indicateurs pour dépister précocement une maladie, réaliser un diagnostic précis, établir un pronostic et suivre la réponse et l'évolution du patient au traitement.

²³ HER2 est un biomarqueur dont la positivité peut être déterminée par un test diagnostique compagnon.

multinationales produisent de l'innovation radicale au Nord et des produits plus standardisés, assortis d'innovations incrémentales au Sud.

Conclusion

Au terme de ces évolutions, le modèle "*blockbusters*" semble renaître de ses cendres. Le consensus des firmes et des systèmes de santé construit autour de ce modèle jusqu'aux années 90 a permis une évolution sans précédent des firmes pharmaceutiques tout en laissant aux systèmes de santé la possibilité d'accomplir l'ensemble de ses missions. Mais cette situation s'est construite sur la base d'un modèle d'innovations radicales, financées socialement *via* les politiques de santé qui acceptaient d'en payer le prix tout en préservant les firmes de la concurrence. Par ailleurs, la pérennité de ce modèle reposait sur une double inflation, celle des innovations radicales et celle des prix associés à ces nouvelles molécules.

Il n'est pas étonnant que, dans ces conditions, les systèmes de santé aient rompu le pacte, dans les années 90, dès que les conditions ont été réunies pour le faire. A l'instar de ce qui s'était déjà passé dans la décennie 1960 où un ralentissement important du rythme des innovations radicales avait laissé place libre aux médicaments génériques fondés sur un modèle d'innovations incrémentales, le retard pris par les biotechnologies a permis aux génériqueurs, principalement issus des *pharmerging*, de proposer leurs produits sur les principaux marchés mondiaux. Mais contrairement à la décennie 1960, où les génériqueurs ont été muselés par la régulation qui entendait favoriser les *big pharma* et leur modèle économique, deux éléments ont favorisé le déclin du modèle "*blockbusters*". D'une part, compte tenu de la taille et de la croissance de leurs marchés, les génériqueurs ont acquis un poids économique suffisamment important pour ne pas être écartés d'un simple revers de main, d'autant que leurs actions s'inscrivent dans le cadre de la régulation internationale ; d'autre part, les systèmes de santé y ont vu un moyen de se sortir de l'étau dans lequel ils se trouvaient, coincés entre les besoins d'économies budgétaires et leurs engagements à financer l'innovation radicale. En infléchissant la régulation en faveur d'un modèle "génériques", les systèmes de santé ont désamorcé la spirale inflationniste des médicaments. La tendance s'est même inversée.

Ce modèle s'est cependant avéré particulièrement instable. À la fois parce qu'il ne résout pas le problème de l'innovation en ne finançant pas ou très peu l'innovation incrémentale, mais surtout parce que les *big pharma* n'ont pas totalement adhéré à ce modèle. Celles-ci, après une période de dénigrement, ont bien adopté les génériques, non comme un modèle économique mais comme une double opportunité. Un moyen de s'implanter dans les *pharmerging* d'une part, où le médicament générique est dominant et où l'innovation incrémentale y est souvent plus valorisée qu'au Nord. Dans ces dernières économies, d'autre part, les firmes considèrent le générique comme un pis-aller leur permettant soit de prolonger le cycle de vie de leurs princeps dont le brevet a échoué, soit de maintenir un chiffre d'affaire et faire face à la concurrence des génériqueurs, en attendant l'avènement d'un nouveau modèle "*blockbusters*" qu'elles préparent activement.

Ce nouveau modèle "*blockbusters*" fondé sur les biotechnologies et la génomique, dit de "médecine personnalisée", semble faire l'objet d'un nouveau consensus entre firmes et systèmes de santé. Retour à la croissance pour les unes, avancées thérapeutiques radicales pour les autres, la médecine personnalisée ressemble à l'ancien modèle "*blockbusters*". Sous l'influence croisée des firmes et des systèmes de santé, les régulations nationales ont déjà évolué afin d'accueillir ce modèle, sur des bases assez proches des régulations en vigueur lors du premier modèle "*blockbusters*". Plus exigeantes en termes sanitaire et plus prudentes en termes économique, ces régulations renouent avec les seules innovations radicales, le financement socialisé et la préservation des situations de monopole. Que restera-t-il du modèle "génériques" dans cette évolution ? Sans doute une solution de repli, pour les systèmes de santé du Nord et une solution d'attente pour les *pharmerging*, désireux de bénéficier à plus vite des innovations radicales.

Bibliographie :

Abecassis, P. et Coutinet, N. (2007), « Le développement des médicaments d'automédication : enjeux pour les firmes, les institutions de régulation et les consommateurs », in Batifoulier, P., Ghirardello, A., de Larquier, G. et Remillon, D. (eds), *Approches institutionnalistes des inégalités en économie sociale*, L'Harmattan, Paris, pp. 259-273.

Abecassis, P. et Coutinet, N. (2008), « Une approche descriptive des stratégies de F&A et d'alliance des firmes pharmaceutiques », *Journal d'Economie Médicale*, vol. 26, n° 6-7, pp. 317-330.

Abecassis, P. et Coutinet, N. (2009), « Le colloque singulier sur ordonnance des firmes pharmaceutiques », *Journal d'Économie Médicale, (JGEM)*, vol. 27, n° 3, pp. 146-163.

AIPPI (2008), *Question Q202 - L'influence des questions de santé publique sur les droits exclusifs de brevet*, Boston: AIPPI, p. 15.

Batifoulier, P. (2012), « De la responsabilité individuelle aux priorités collectives. Une analyse institutionnaliste des politiques de la demande en santé », *Ethique et Economique / Ethics and Economics*, vol. 9, n° 2, pp. 25-44.

Bergman, M. A. et Rudholm, N. (2003), « The Relative Importance of Actual and Potential Competition: Empirical Evidence From the Pharmaceuticals Market », *The Journal of Industrial Economics*, vol. 51, n° 4, pp. 455-467.

Bras, P.-L., Ricordeau, P., Roussille, B. et Saintoyant, V. (2007), *L'information des médecins généralistes sur le médicament*, Paris: IGAS.

Brekke, K. R., Grasdal, A. L. et Holmås, T. H. (2009), « Regulation and pricing of pharmaceuticals: Reference pricing or price cap regulation? », *European Economic Review*, vol. 53, n° 2, pp. 170-185.

Coriat, B., Orsi, F. et d'Almeida, C. (2006), « TRIPS and the international public health controversies: issues and challenges », *Industrial and Corporate Change*, vol. 15, n° 6, pp. 1033-1062.

Coriat, B. et Weinstein, O. (2012), « Patent regimes, firms and the commodification of knowledge », *Socio-Economic Review*, vol. 10, n° 2, pp. 267-292.

Direction Générale de la Concurrence (2009), *Pharmaceutical sector inquiry - Final Report*, Bruxelles: Commission Européenne, p. 33.

Docteur, E., Moïse, P. et Paris, V. (2009), « Les politiques de prix des médicaments: une perspective internationale », in Bras, P.-L. (ed) *Traité d'économie et de gestion de la santé* Presses de Sciences Po, Paris, pp. 263-368.

Gaudillière, J.-P. (2007), « L'industrialisation du médicament: une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine », *Gesnerus*, n° 64, pp. 93-108.

Ghislandi, S., Krulichova, I. et Garattini, L. (2005), « Pharmaceutical policy in Italy: towards a structural change? », *Health policy*, vol. 72, n° 1, pp. 53-63.

Grandfils, N., Paris, V. et Sermet, C. (2004), « Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? », *Questions d'économie de la santé*, n° 84, pp. 8.

Guennif, S. (2012), « L'économie politique du brevet au Sud : dimensions industrielle et sanitaire », *Mondes en développement*, vol. 4, n° 160, pp. 85-98.

Hasset, K. A. (2004), *Price Control and the Evolution of Pharmaceutical Markets.*, American Enterprise Institute for Public Policy Research.

Hester, S. (2005), *Rx-t-OTC switching strategies*, London: Business Insights Ltd.

IMS (2012), *The Global Use of Medicines: Outlook through 2016*, New York: IMS Institute for Healthcare informatics, p. 36.

Jaffe, A., B (2000), « The U.S. patent system in transition: policy innovation and the innovation process », *Research Policy*, n° 29, pp. 531-557.

Koenig, P. et Macgarvie, M. (2011), «Regulatory policy and the location of biopharmaceutical foreign direct investment in Europe. », *Journal of Health economics*, vol. 30, n° 5, pp. 950–965.

Masson, A. (2005), « Du rôle directeur des Etats-Unis sur le marché du médicament », *Annales des Mines, Réalités industrielles*, n° février, pp. 40-43.

Mossinghoff, G. J. (1999), « Overview of the Hatch-Waxman Act and Its Impact on the Drug Development Process », *Food and Drug Law Journal*, vol. 54, n° 2, pp. 187-194.

OCDE (2008), *Les prix des médicaments sur un marché global. Politiques et enjeux*, Paris: OCDE.

PWC (2013), *Pharma 2012. De la vision à la décision*, Paris: Price Waterhouse Coopers, p. 58.

Sermet, C. (2007), « La prise en compte de l'innovation thérapeutique dans les politiques de prix et de remboursement des médicaments », *Revue Française des Affaires Sociales*, vol. 61, n° 3-4, pp. 319-351.

Slinn, J. (2008), « Patents and the UK pharmaceutical industry between 1945 and the 1970s », *History and Technology*, vol. 24, n° 2, pp. 191-205.

United Nations Centre on Transnational Corporations (1979), *Transnational corporations and the pharmaceutical industry*, New York: United Nations, p. 171.

Verpillot, E. (2009), « La tarification au prix de référence : quel impact sur le marché pharmaceutique ? », *Revue d'Economie Politique*, vol. 5, n° 119, pp. 795-816.

Vitry, A. et Löfgren, H. (2011), « Health consumer groups and the pharmaceutical industry: is transparency the answer? », in Löfgren, H., de Leeuw, E. et Leahy, M. (eds), *Democratizing health: consumer groups in the policy process*, Edward Elgar, Northampton, MA, pp. 239-254.

Wald, H. S., Dube, C. E. et Anthony, D. C. (2007), « Untangling the Web-the impact of Internet use on health care and the physician-patient relationship », *Patient Educational and Counselong*, vol. 68, n° 3, pp. 218-224.

Yacoub, N. et Laperche, B. (2010), « Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques », *Innovations*, vol. 2, n° 32, pp. 81-107.