



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 30 Mars 2018

par

M. BIGUEUR Ronan

Né le 29 Octobre 1992

A Corneilles-en-Parisis (95)

**PRIX ET ACCES AU MARCHE EN FRANCE ET AUX ETATS-UNIS :
ETUDES DE CAS STRATEGIQUES POUR LES INDUSTRIELS DU
MEDICAMENT**

JURY

Mme FERDJAOUI-MOUMJID Nora, Maître de Conférences – Habilitation à Diriger des Recherches

M. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférences – Docteur en Pharmacie

M. LOCHER François, Professeur– Praticien Hospitalier - Docteur en Pharmacie

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 30 Mars 2018

par

M. BIGUEUR Ronan

Né le 29 Octobre 1992

A Cormeilles-en-Parisis (95)

**PRIX ET ACCES AU MARCHE EN FRANCE ET AUX ETATS-UNIS :
ETUDES DE CAS STRATEGIQUES POUR LES INDUSTRIELS DU
MEDICAMENT**

JURY

Mme FERDJAOUI-MOUMJID Nora, Maître de Conférences – Habilitation à Diriger des Recherches

M. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférences – Docteur en Pharmacie

M. LOCHER François, Professeur– Praticien Hospitalier - Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
- Présidence du Conseil Académique
- Vice-Président du Conseil d'Administration
- Vice-Président de la Commission Recherche
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY
Hamda BEN HADID
Didier REVEL
Fabrice VALLEE
Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

A Madame le Professeur Nora MOUMJID-FERDJAOUI :

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Durant la 5^{ème} année de pharmacie, j'ai eu la chance de participer à vos cours de santé publique et d'économie de la santé qui ont confirmé ma vocation de m'orienter vers ces métiers.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien et vos conseils avisés tout au long de la thèse.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Hans-Martin SPÄTH :

Vous me faites l'honneur d'avoir dirigé ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser cette thèse.

Solliciter vos compétences et votre expérience pour juger ce manuscrit m'a ainsi semblé une évidence et je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Recevez ici toute ma reconnaissance pour les conseils que vous avez pu me prodiguer.

A Monsieur le Professeur François LOCHER :

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. La santé publique et l'économie de la santé sont des disciplines que j'ai pu découvrir et beaucoup apprécier durant mon passage à la faculté de Lyon.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A toute ma famille :

A mes parents,

Merci pour vos nombreuses relectures appliquées dans un domaine qui ne vous est pas tout à fait familier.

Votre amour, votre éducation et votre soutien tout au long de ma vie m'ont aidé à grandir et à me construire. Le bien-être et l'éducation ont toujours été votre priorité. J'espère de tout cœur vous rendre heureux et fiers de votre investissement de tous les jours, car sans vous rien de tout cela n'aurait été possible.

A mes frères et sœur, Maxence, Quentin et Constance,

Maxence, je suis extrêmement fier de ta réussite tant personnelle que professionnelle et de ton esprit pionnier qui m'a particulièrement inspiré. Je suis heureux également que la famille s'agrandisse avec la naissance de Maxime et Raphaël.

Quentin, je te félicite chaleureusement de ta réussite dans le milieu médical et te souhaite le plus grand succès dans tes ambitions tant personnelles que professionnelles.

Constance, j'espère qu'à l'issue de cette thèse, tu trouveras l'envie et la motivation de te lancer dans les études médicales ou odontologiques, sache que tu trouveras toujours un soutien en moi.

A mes grands-parents maternels :

Papi, Mamie, votre attention, votre dévouement sans faille me vont droit au cœur.

Papi, je loue ta vitalité et ton énergie débordante dont j'essaie de m'inspirer. J'espère vous rendre tous deux fiers.

A Céline, ma bien aimée :

Merci pour ton aide et ta relecture de ton point de vue de brillante future médecin. Je te remercie d'avoir été présente à mes côtés depuis plus de 5 ans et de partager ta vie avec moi. Je te souhaite le meilleur pour la fin de tes études médicales.

A Geoffrey, mon ami, mon futur confrère :

Je te remercie pour ton amitié tout au long de nos études pharmaceutiques. Je garderai un excellent souvenir de toutes les activités fort sympathiques que nous avons menées ensemble, ces années de faculté en ta compagnie resteront inoubliables.

A tous mes amis d'Amiens, d'Allemagne, de Lyon et d'HEC Paris, même si vous n'avez pas pu venir pour ce jour spécial, merci pour votre amitié et votre soutien tout au long de ma scolarité.

A tous les collègues avec qui j'ai eu l'honneur de travailler et qui ont m'ont permis de progresser tout au long de ce début de carrière. Je suis infiniment reconnaissant pour tout le savoir-faire et le savoir-être que vous m'avez, tour à tour, appris et transmis à travers les différents stages.

A AstraZeneca, Novartis et l'Organisation Mondiale de la Santé, ces institutions prestigieuses qui m'ont accordé leur confiance.

Table des matières

Remerciements.....	7
Table des matières	10
Liste des Abréviations	12
Liste des Figures.....	14
Liste des Tableaux	16
Résumé	17
Introduction	19
Partie 1 :	21
Présentation générale des systèmes de santé français et étasuniens - Evolution générale de l’environnement économique mondial des industries pharmaceutiques.....	21
1.1 – Introduction aux systèmes de santé français et étasuniens.....	22
1.1.1 – Le système de santé français.....	22
1.1.2 – Le système de santé étasunien.....	24
1.1.3 – Comparaison entre les systèmes de santé des deux pays	28
1.2 – Description générale de l’environnement économique mondial des industries pharmaceutiques	32
1.2.1 Le contexte général mondial	33
1.2.2 – Perspectives d’avenir à moyen terme des industries pharmaceutiques en fonction des systèmes de santé français et américains.....	36
Partie 2 :	38
Eléments stratégiques à considérer par les industriels pour le prix et l’accès au marché face aux contraintes imposés par les systèmes de santé aux Etats-Unis et en France	38
2.1 – Composition du prix du médicament	39
2.2 – Fixation du prix du médicament	42
2.2.1 – Situation aux Etats-Unis.....	43
2.2.2 – Situation en France	46
2.2.3 – La stratégie de tarification différenciée appelée « <i>tiered-pricing strategy</i> ».....	51
2.3 –La question de l’accès au marché du médicament en France et aux Etats-Unis	58

2.3.1 – Les obstacles à franchir pour l'accès au marché en France pour les industries pharmaceutiques	60
2.3.2 – Les difficultés à gérer pour l'accès au marché aux Etats-Unis pour les industries pharmaceutiques	63
2.3.3 – L'importance du brevet du médicament dans le positionnement stratégique de l'industrie pharmaceutique	66
Partie 3 :	70
Exemples d'application des stratégies de prix et d'accès au marché d'AstraZeneca en France et aux Etats-Unis à l'aide de cas pratiques sur trois de ses médicaments : Crestor®, Inexium® et Tagrisso®	70
3.1 – Avis des systèmes de santé français et étasunien sur Crestor®, Inexium® et Tagrisso®	74
3.1.1 – Crestor® (Rosuvastatine).....	75
3.1.2 – Inexium® (Esomeprazole).....	76
3.1.3 – Tagrisso® (Osimertinib)	78
3.2 – Cas pratiques sur Crestor®, Inexium® et Tagrisso®.....	79
3.2.1 – Cas pratique sur le Crestor® : une stratégie à la fois de <i>blockbuster</i> et défensive face à un concurrent bien installé, le Lipitor® de Pfizer.....	79
3.2.2 – Cas pratique sur l'Inexium® : comment résister à l'industrie des génériques dans les années 2000 ?	85
3.2.3 – Cas pratique sur Tagrisso® : après le scandale lié au Solvadi®, quelles nouvelles stratégies employer pour parvenir à imposer un prix très élevé en 2015-2017 ?	89
Conclusion.....	92
Bibliographie	94
Annexes	105
Biographie des annexes	122
Serment.....	124

Liste des Abréviations

AMCP	<i>Academy of Managed Care Pharmacy</i>
AME	Aide Médicale d'Etat
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	<i>Average Sale Price</i>
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CMU	Couverture Maladie Universelle
CT	Commission de Transparence
CT-scanner	<i>Computerized Tomography-scanner</i>
EGRF	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ERP	<i>External Reference Pricing</i>
ESPIC	Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif
FIIM	Fédération Internationale des Industries du Médicament
GP	<i>General Practitioner</i> (correspond au médecin généraliste)
HAS	Haute Autorité de Santé
HMO	<i>Health Maintenance Organization</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IPA	<i>Independent Practice Association</i>
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
IRP	<i>International Reference-based Pricing</i>

ITK	Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase
Leem	Les entreprises du médicament (France)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non-Gouvernementale
OPA	Offre Publique d'Achat
OTC	<i>Over-The-Counter</i>
PAP	<i>Patient Affordability Program</i>
PBM	<i>Pharmacy Benefit Managers</i>
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
PIB	Produit Intérieur Brut
PNB	Produit National Brut
PPO	<i>Preferred Provider Organization</i>
R&D	Recherche & Développement
RBRVS	<i>Resource-Based Relative Value Scale</i>
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
TP	<i>Tiered-Pricing</i>
TVA	Taxe sur la Valeur Ajouté
UE	Union Européenne
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des Figures

- Figure 1** : Dépenses par catégories entre 1980-2010, en pourcentage des dépenses de santé des Etats-Unis selon les services des programmes publics *Medicare* et *Medicaid* **28**
- Figure 2** : Dépenses de santé en pourcentage du PIB entre 1980 et 2006 selon les données de la Banque Mondiale **29**
- Figure 3** : Vieillessement de la population : pourcentage de personnes âgées de plus de 65 ans entre 1980 et 2015 selon les données de la Banque Mondiale..... **30**
- Figure 4** : Les parts de marché des 10 plus grandes industries pharmaceutiques en % en 2013 selon la société de conseils EY **34**
- Figure 5** : Décomposition moyenne du chiffre d'affaires d'un médicament remboursable vendu en officine en France en 2015 selon Les Entreprises du médicament (Leem)..... **42**
- Figure 6** : Acteurs du système de soins pouvant influencer le prix, le remboursement et l'accès au marché du médicament candidat aux Etats-Unis..... **45**
- Figure 7** : Evolution de l'influence des acteurs du système de santé dans la stratégie de l'industrie pharmaceutique selon 236 industriels dans les années 2000 aux Etats-Unis, en % selon une étude de la société de conseils Deloitte. **65**

Figure 8 : Pertes de valeurs potentielles d'un médicament breveté selon les décisions prises tout au long du développement du médicament (échelle de valeurs en dollars uniquement illustratives) définies par la société de conseil Deloitte **67**

Figure 9 : Part de marché en nombre de prescriptions des différentes statines aux Etats-Unis en 2013 en %, dont Crestor® (Rosuvastatine) et Lipitor® (Atorvastatine) selon la société de statistiques Statista **82**

Figure 10 : Part de marché en volume des différentes statines en France en 2012 en %, dont Crestor® (Rosuvastatine) et Lipitor® (Atorvastatine) et leurs génériques selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. ... **83**

Figure 11 : Transition entre Prilosec® et Nexium® en termes de chiffre d'affaires aux Etats-Unis entre 1999 et 2004 (sauf dernier trimestre 2004) selon les données du journal spécialisé *ThePharmaLetter* **87**

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principaux critères d'évaluation des systèmes de santé français et étasuniens (2015) selon la Banque Mondiale et de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)	31
Tableau 2 : Définition par l'Assurance Maladie du taux de remboursement selon le niveau de Service Médical Rendu (SMR) défini par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS (Haute Autorité de Santé).....	49
Tableau 3 : Classification selon le niveau d'Amélioration Service Médical Rendu (ASMR) défini par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS (Haute Autorité de Santé).....	51
Tableau 4 : Exemple de facteurs et de critères pris en compte afin de réaliser une stratégie de tarification différenciée selon la société de services IHS Markit	52

Résumé

Prix et accès au marché en France et aux Etats-Unis : études de cas stratégiques pour les industriels du médicament

Introduction : La France et les Etats-Unis ont des systèmes de santé qui divergent tant dans leurs fondements que leurs fonctionnements, mais qui font face à des difficultés croissantes. Comment les industriels peuvent-ils développer des positionnements stratégiques efficaces face aux difficultés que rencontrent les systèmes de santé français et étasunien ?

Objectif : L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer le positionnement stratégique des industries pharmaceutiques en France et aux Etats-Unis à l'aide d'études sur le lancement de trois médicaments de l'industrie pharmaceutique AstraZeneca. La problématique de la thèse se situe principalement au niveau du prix et de l'accès au marché des médicaments dans ces deux pays.

Méthodes : Après une approche théorique détaillée concernant la mise en place du prix, de l'accès au marché et de l'incidence du brevet pharmaceutique, l'application concrète se base sur le lancement de trois médicaments distincts d'AstraZeneca qui sont le Crestor®, l'Inexium® et Tagrisso®. L'étude du lancement du Crestor® permet de présenter un cas classique de stratégie de prix et d'accès au marché d'un médicament de la fin des années 90 aux années 2010 dans un secteur où AstraZeneca était absente. L'étude du lancement de l'Inexium® quant à lui est davantage axé sur les interactions et les visions stratégiques focalisées sur le médicament breveté appelé princeps d'une industrie pharmaceutique *leader* sur son marché pendant les années 2000, face aux menaces par des concurrents tels que les industries du générique et aux interactions avec les systèmes de santé français et étasunien. L'étude du lancement de Tagrisso® illustre le positionnement d'un nouveau médicament de nos jours et les actions d'AstraZeneca afin d'inciter les systèmes de santé français et étasunien à commercialiser ce médicament à un prix très élevé, puis d'attirer l'attention sur l'approche utilisée pour gérer le problème du prix des médicaments et leur accès au marché par les systèmes de santé dans les années 2010.

Résultats : Les trois cas d'études ont permis de révéler chacun des enseignements clés afin de développer un positionnement stratégique cohérent quel que soit le système de santé concerné et le contexte global du marché du médicament. Le

lancement du médicament Crestor® a été une réussite car AstraZeneca a su proposer un produit de qualité à un prix relativement élevé qui a convaincu le système de santé français, couplé avec une publicité adéquate aux Etats-Unis dans le contexte d'un marché du médicament saturé pour cette classe thérapeutique, tout en profitant d'erreurs de ses concurrents. Pour l'Inexium®, AstraZeneca est parvenue à mettre ce médicament sur le marché en remplacement du Mopral® dont le brevet arrivait à expiration pour les mêmes indications thérapeutiques en France et aux Etats-Unis. A nouveau, la publicité conçue par un système de marketing efficace dans les deux pays et surtout aux Etats-Unis a été décisif pour conserver son *leadership* et préserver son chiffre d'affaires. Tagrisso® en revanche étant un médicament anti-cancéreux destiné à une population restreinte à un prix particulièrement onéreux dans une période d'austérité, AstraZeneca a dû davantage ménager les systèmes de santé et l'opinion publique des deux pays en le présentant comme le traitement d'une maladie orpheline, puis de prendre le temps de démontrer le potentiel du médicament pour une utilisation à plus grande échelle.

Conclusion : Les études de cas sur les médicaments d'AstraZeneca révèlent que les systèmes de santé français et étasuniens présentent de nombreuses failles que l'industrie pharmaceutique parvient à exploiter efficacement.

Mots clefs : Système de santé ; France ; Etats-Unis ; AstraZeneca ; Médicaments ; Industrie pharmaceutique ; Prix ; Accès au marché ; Brevet ; Crestor ; Inexium ; Tagrisso

Introduction

L'objectif de cette thèse relative au prix et à l'accès au marché du médicament par les industries pharmaceutiques repose sur la description et l'explication du positionnement stratégique multifactoriel et complexe du secteur qui doit faire face aux exigences et aux capacités limitées des systèmes de santé nationaux au niveau international.

Afin de simplifier l'analyse, nous nous limitons à l'étude de deux pays, la France et les Etats-Unis dont les systèmes de santé divergent tant dans leurs fondements que leurs fonctionnements : principes de base (solidarité versus individualisme), fixation du prix du médicament (libre versus administré), la manière d'accéder au marché du médicament (régulé versus librement négocié), ainsi que des exigences durant la commercialisation. Le système de santé étasunien est connu mondialement comme étant le seul système de santé d'inspiration libérale dans lequel le secteur privé est prépondérant, tandis que le système de santé français est un exemple reconnu de système de santé basé sur la sécurité sociale, l'assurance maladie étant la branche dédiée, le secteur public dominant et le secteur privé non-négligeable.

Sur le plan de la fixation des prix et de l'accès au marché du médicament, les deux systèmes de santé développent des positions très différentes. Les Etats-Unis ont une politique de « laissez-faire » jusqu'à ce que les acteurs soient obligés de régler les problèmes durant la commercialisation. En revanche, la France a une politique de prix administrée et d'accès régulé par les autorités de santé en lien avec l'industriel.

Afin d'illustrer nos propos, nous avons choisi de présenter trois études de cas relatives à trois médicaments proposés par AstraZeneca, classée onzième entreprise en 2016 au top 50 des plus grandes entreprises pharmaceutiques selon le classement du journal *Pharmaceutical Executive*.¹ Cette entreprise, anglo-suédoise, dirigée par Pascal Soriot, est particulièrement intéressante car elle a longtemps utilisé des stratégies classiques et conservatrices, tout en étant capable de développer des

¹ *Pharmaceutical Executive*. Top 50 des industries pharmaceutiques par Pharm Exec; 2017 [En ligne]. 2017 [consulté le 12 Février 2018]. Disponible : <http://www.pharmexec.com/pharm-execs-top-50-companies-2017>

positionnements stratégiques efficaces face aux difficultés que rencontrent les systèmes de santé français et étasunien.

- Dans une première partie, nous présentons une présentation générale des systèmes de santé français et étasuniens ainsi que l'évolution générale de l'environnement économique mondial des industries pharmaceutiques
- Dans une deuxième partie, nous présentons le circuit économique du médicament dans les deux pays étudiés ainsi que l'accès au marché que les industries pharmaceutiques doivent considérer afin de définir leur positionnement stratégique.
- Dans une troisième partie, nous illustrons nos propos en présentant les études de cas que nous avons réalisées en nous basant sur trois médicaments proposés par AstraZeneca : Rosuvastatine (Crestor®), Esoméprazole (Inexium®) et Osimertinib (Tagrisso®).

Partie 1 :

Présentation générale des systèmes de santé français et étasuniens - Evolution générale de l'environnement économique mondial des industries pharmaceutiques

1.1 – Introduction aux systèmes de santé français et étasuniens

1.1.1 – Le système de santé français

Le système de santé français est un très bon exemple de système basé sur l'assurance santé, dans lequel l'offre de santé est partiellement privée (transport ambulatoire, établissements de santé privé d'intérêt collectif [ESPIC], cliniques) et publiques (hôpitaux publics classiques). Les patients peuvent choisir leur médecin traitant, et les médecins eux-mêmes peuvent choisir leur statut (libéral ou hospitalier). La majorité des coûts liés aux soins est couverte par les fonds d'assurance santé financés par les contributions sociales, qui sont centralisés en France.

Le système de santé français présente plusieurs caractéristiques :

- La liberté donnée aux acteurs mais l'Etat joue un rôle majeur.
- Les médecins libéraux sont payés à l'acte, cependant depuis le 1^{er} Janvier 2012, la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) est une prime additionnelle distribuée aux médecins qui s'engagent dans des actions de prévention et de suivi des pathologies chroniques²
- Les établissements de soins sont rémunérés à l'activité (T2A)
- Pas de contrôle direct sur les dépenses de santé³

Le système de santé français essaie de concilier les principes de libéralisme et de solidarité à l'aide d'un système de financement collectif. La majorité du financement est faite par la Sécurité Sociale, un organisme officiellement privé en 1945, mais en réalité public puisque le Ministère de la Santé le régule.

L'assurance complémentaire telle que l'assurance privée, les mutuelles ou les instituts de prévoyance maladie, l'Etat lui-même et les individus font également partie du financement du système de santé français. De plus, depuis 2000, la Sécurité Sociale a une mission d'assistance santé envers les pauvres avec la Couverture

² Le syndicat des médecins généralistes. Règlement de la ROSP: mieux vaut tard que jamais ! 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 13 Février 2018]. Disponible : <https://www.mgfrance.org/index.php/actualite/profession/412-reglement-de-la-rosp-mieux-vaut-tard-que-jamais>

³ Palier B. Les réformes des systèmes de santé. La diversité des systèmes de santé ; 2009. p. 26-54.

Médicale Universelle (CMU) et depuis 2011, envers les réfugiés et les migrants avec l'Aide Médicale d'Etat (AME).

La Sécurité Sociale est financée par les entreprises et les employés pour 90% et les 10% restants sont financés à l'aide de subventions de l'Etat.

L'adhésion à l'Assurance Maladie est conditionnée par les contributions et par le nombre d'heures travaillées par le salarié et couvre presque toute la population française. Elle constitue une des branches de la Sécurité Sociale qui est composée de trois branches supplémentaires: la famille, la vieillesse et les accidents de travail.⁴

Les médecins ont la possibilité d'adhérer à une convention entre le syndicat de l'Ordre des Médecins et l'Assurance Maladie qui fixe les tarifs pour chaque acte (médecin sous contrat) ou alors fixer librement le tarif de leurs propres consultations (médecin hors contrat).

Les médecins sous contrat peuvent exercer dans deux secteurs différents :

- Secteur 1: ce secteur impose le tarif pour un acte donné fixé par la convention. Tous les patients bénéficient du même tarif et d'un taux de remboursement d'environ 70%. En échange, les contributions sociales personnelles du médecin sont prises en charge par la Sécurité Sociale.
- Secteur 2: ce secteur autorise les dépassements d'honoraires pour une partie de leurs patients. Ces patients sont remboursés du même montant que celui du secteur 1, mais doivent payer eux-mêmes les frais supplémentaires. En contrepartie, le médecin doit participer davantage aux contributions sociales personnelles. L'accès au secteur 2 est gelé depuis 1990 par le Ministère de la Santé à cause du flux massif de médecins vers ce secteur « aux tarifs libres » (sauf pour quelques titres hospitaliers ou la gériatrie)

Du côté du patient, si celui-ci utilise une structure publique, il doit payer exclusivement un ticket modérateur, et depuis 1983, il doit payer également une prise en charge hospitalière quotidienne qui participe aux dépenses liées aux frais de séjour. Un nouveau système de franchise a été mis en place en 2004 également, par le paiement d'un euro pour chaque visite médicale et chaque acte médical. En 2008, un paiement de 50 centimes a été également ajouté pour chaque boîte de médicaments

⁴ Gusmano M, Rodwin V, Weisz D. Système de santé dans les villes mondiales. Villes comparables au sein de différents systèmes de Santé; 2010, p. 21-55.

vendue et pour chaque acte paramédical. Ces nouveaux frais sont limités à 50 euros par an et par patient maximum. De l'autre côté, si le patient utilise une structure privée, celle-ci dispose généralement d'un accord avec la Sécurité Sociale qui évite au patient de payer toutes ses dépenses.⁵

Récemment, la Loi de Santé du 26 Janvier 2016, adoptée et mise en place à l'aide d'une détermination sans faille de Mme Touraine, ancienne Ministre de la Santé, contient deux mesures principales visant à améliorer la santé des patients :

- **Priorité à la prévention** : il s'agit d'une rupture dans le système de santé français basé sur le soin. La nouvelle priorité sera tournée principalement vers l'évitement de l'apparition des maladies et la lutte contre les risques principaux pour la santé : le tabac, l'alcool, l'obésité et le diabète.
- **Faciliter les soins quotidiens** : la généralisation du tiers payant à partir de Novembre 2017 décrit comme une mesure de justice sociale. Traditionnellement, les français doivent payer directement les médecins avant d'être remboursés par l'Assurance Maladie. Ce ne sera plus le cas car l'Assurance Maladie les payera directement, comme c'est déjà le cas dans les officines en Pharmacie.⁶

1.1.2 – Le système de santé étasunien

Le système de santé étasunien est un système de santé libéral dans lequel seuls les soins d'urgences, les patients les plus pauvres, du troisième âge ou handicapés bénéficient d'un soutien public en termes de santé. Toutes les autres personnes doivent s'affilier à un système d'assurance privée, qui est souvent financé par les employeurs. De plus, le système, bien que libéral, est étroitement contrôlé par les organisations de maintien de la santé appelées *Health Maintenance Organization* (HMO). Ces organisations sont concurrentes et jouent un rôle d'assureurs et de fournisseurs de soins de santé.⁷

⁵ Beresniak A, Duru G. Economie de la santé. Les systèmes de santé dans l'Union Européenne ; 2008. p. 3-45.

⁶ Gouvernement Français. La Loi Santé. 2015 [En Ligne]. 2016 [cité le 16 Février, 2016]. Disponible : <http://www.gouvernement.fr/action/la-loi-de-sante>

⁷ Burns LR, Northrup J. L'activité de l'innovation thérapeutique. Le secteur pharmaceutique ; 2005 p. 27-102

Le système de santé étasunien combine près de quatre programmes de protection de la santé (chiffres du Bureau du Recensement des Etats-Unis) :

- *Medicaid and State Children's Insurance Program*: il s'agit d'un programme fédéral permettant aux patients les plus pauvres de bénéficier d'une assurance santé publique gratuite. (33 millions de personnes)
- *Medicare*: il s'agit d'un autre programme fédéral qui permet aux personnes âgées de plus de 65 ans (34 millions de personnes), aux personnes handicapées (5 millions) et aux patients avec une insuffisance rénale chronique (300.000 patients) de bénéficier également d'une assurance santé publique gratuite.
- *Vets*: il s'agit cette fois-ci d'une assurance santé dédiée aux anciens combattants, appelés *Veterans* aux Etats-Unis.
- Assurance santé privée pour les classes moyennes et aisées de la population (financées par eux-mêmes ou par leur employeur)

Les programmes publics cités ci-dessus sont financés par le gouvernement fédéral ou par les Etats à l'aide d'un impôt obligatoire sur le revenu.

En tant que système de santé libéral, le système étasunien n'est que peu réglementé directement par le gouvernement fédéral et n'est pas composé uniquement de financements provenant du secteur privé, mais également de financements provenant du secteur public d'une valeur non négligeable grâce aux programmes publics fédéraux. 46% des dépenses sont financées par le gouvernement fédéral ou les Etats constitutifs alors que les 54% restants le sont par le secteur privé selon la fondation Henry J. Kaiser engagée dans la santé publique étasunienne.

Les réglementations directes mises en place concernent les assurances et les hôpitaux psychiatriques placés sous la responsabilité de l'Etat, alors que les hôpitaux publics sont gérés par les villes. Tous les programmes publics et les soins administrés localement expliquent pourquoi le secteur public couvre une grande partie des frais d'hôpitaux, de visite et de consultation. Mais de l'autre côté, le secteur public ne prend en charge que très partiellement les médicaments.

Le principe de base des programmes de santé privés est basé sur les organisations de maintien de la santé (HMO) telles que décrites précédemment depuis la fin du 19^{ème} siècle. Il est basé sur un réseau de fournisseurs de santé locaux qui réunit le personnel médical, paramédical et administratif qui couvre les besoins de

santé de leurs propres patients. Ceux-ci doivent obligatoirement aller dans ces centres de soins. Ils sont gérés de manière à mettre en place une stratégie de suivi de soins appelés *Managed Care*.

Plusieurs formes d'organisations ont été mises en place telles que les groupements de médecins en réseau avec des hôpitaux appelés *Preferred Provider Organization* (PPO) ou encore une organisation basée sur des assurances privées qui négocient avec des médecins indépendants, qu'ils soient généralistes ou spécialistes appelés *Independent Practice Association* (IPA). Ces médecins sont payés soit à la consultation, soit par capitation (le montant est fixé par patient enregistré dans la liste du médecin) dans cette organisation. Plusieurs grandes sociétés ont également leur propre organisation de maintien de santé pour leurs employés.

Une des caractéristiques majeures du système de santé étasunien est la somme très élevée des dépenses de santé, bien qu'inégalement distribuée malgré le degré de compétition entre les assureurs et les fournisseurs de soins. Paradoxalement, malgré des niveaux très élevés de dépenses (17% du PIB en 2014 selon la Banque Mondiale) et avec un système de santé considéré comme le plus cher du monde, 14% de la population reste sans aucune protection santé, ce qui représente plus de 44 millions de personnes en 2013 selon le Bureau du Recensement des Etats-Unis (*Census Bureau*).⁸

Pour soigner les non-assurés, le système de santé américain se base sur un système de soins constitué d'un dispositif de protection géré par des fournisseurs de soins, tels que les hôpitaux publics ou privés sans but lucratif, des centres de soins communautaires fédéraux, des services de santé en milieu scolaire, des cliniques de soins municipales/locales et des cliniques dentaires publiques. Ces institutions permettent de donner accès aux soins aux non-assurés et aux patients couverts par le programme *Medicaid*, alors que depuis la crise économique mondiale débutée en 2007-2008 le nombre de ces personnes augmente régulièrement.

En revanche pour *Medicare*, le système de santé est basé sur une grille tarifaire négociée sur une échelle de valeurs relative aux ressources de santé appelée aux Etats-Unis *Resource-Based Relative Value Scale* (RBRVS). Les médecins peuvent choisir de signer un accord pour accepter le système RBRVS comme moyen de

⁸ La Fondation de la Famille Henry J. Kaiser. Facteurs Clés à propos de la population non-assurée. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 11 Février 2017]. Disponible : <https://www.kff.org/uninsured/fact-sheet/key-facts-about-the-uninsured-population/>

paiement pour ces patients. S'ils ne participent pas, ils sont autorisés à facturer des soins en cas de dépassements d'honoraires par rapport à l'indemnité fixée par RBRVS.

Cependant en Mars 2010, la réforme de santé des Etats-Unis menées par le Président Obama, appelée en anglais *Patient Protection and Affordable Care Act* (Loi sur la Protection des Malades et des Soins Abordables), connue aussi sous le nom d'*Obamacare*, a pour but de garantir que tout citoyen américain depuis le 1^{er} Janvier 2014, a maintenant obligatoirement une assurance santé, afin de mécaniquement réduire les inégalités car l'accès aux soins sera universel. Cette réforme cible plusieurs catégories de la population américaine et des entreprises, qui peuvent être classées en trois classes :

- Les américains aux revenus modestes (classés comme tels si les revenus sont situés sous 138% du seuil de pauvreté selon la loi), vont également bénéficier du programme *Medicaid*
- En 2016, les entreprises au-dessus de 50 employés ont dû souscrire pour chacun de leurs collaborateurs une assurance santé
- La population américaine sans assurance maladie ou avec une assurance maladie insuffisante a été obligée depuis le 31 Mars 2014 de souscrire une assurance maladie adéquate. Parmi cette population, les américains aux revenus modestes mais légèrement supérieurs au 138% du seuil de pauvreté reçoivent une aide financière pour ce but précis.
- Seules quelques catégories de la population ont été exemptées de suivre cette loi : les prisonniers, les amérindiens, les migrants clandestins, les membres de sectes religieuses reconnues ainsi que les communautés de partage tels que la communauté Amish.⁹

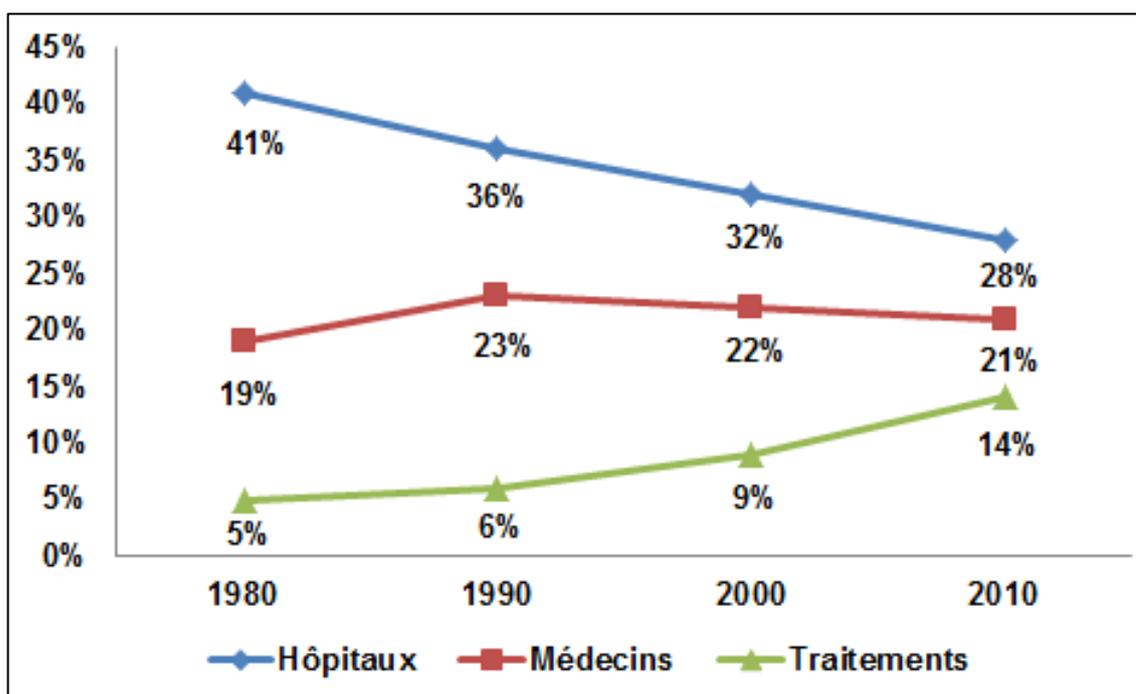
Cependant, le nouveau président américain, Donald Trump, élu sous la bannière des Républicains, entend profondément modifier la réforme d'Obama voire de l'abroger complètement, signe que l'opposition à l'universalisation de la couverture santé demeure très vive aux Etats-Unis.

⁹ April International. La réforme Obamacare en 10 Questions. Extrait du gouvernement américain de la Santé. 2015 [En ligne]. 2016 [cite le 16 Février, 2017]. Disponible : <http://fr.april-international.com/global/conseils-informations/la-reforme-de-sante-obamacare-en-10-questions>

En effet, le système de santé américain est une mosaïque complexe de financements publics et privés. L'énorme pluralisme des Etats-Unis, le problème de taille géographique, de multiethnicité et de libéralisme d'un côté, de l'autre, bien qu'initialement une affaire privée, le système de santé américain doit gérer les laissés-pour-compte en mettant en place l'ensemble des programmes publics de santé décrits précédemment.

Nous pouvons également remarquer une tendance récente à une forte augmentation des dépenses dans le secteur de la santé étasunien, en particulier dans les médicaments, dû à la politique de prix libres en place aux Etats-Unis, bien que cette tendance soit, à des proportions plus modérées, partagée aussi par l'Europe et donc la France.

Figure 1 : Dépenses par catégories entre 1980-2010, en pourcentage des dépenses de santé des Etats-Unis selon les services des programmes publics *Medicare* et *Medicaid*¹⁰



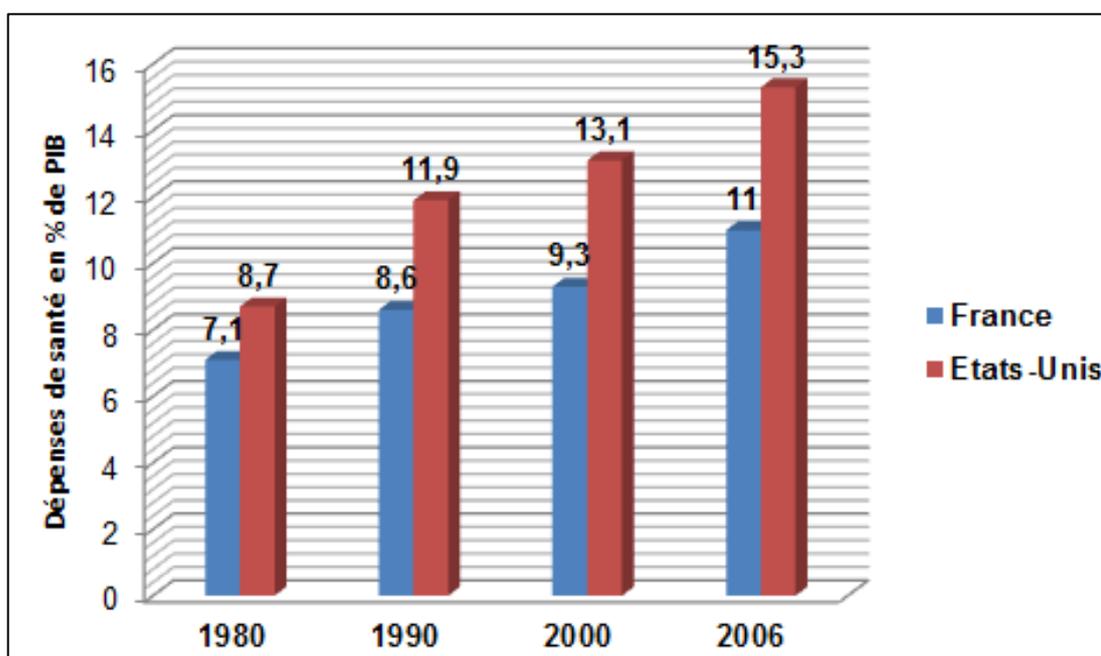
1.1.3 - Comparaison entre les systèmes de santé des deux pays

¹⁰ Gusmano M, Rodwin V, Weisz D. Système de santé dans les villes mondiales. Villes comparables au sein de différents systèmes de Santé; 2010, p. 21-55.

Il est plutôt difficile de comparer les systèmes de santé entre eux, particulièrement lorsqu'il s'agit de comparer ceux de la France et des Etats-Unis, à cause des très grandes différences en termes de culture et d'histoire entre les deux pays, bien qu'ils partagent dans le domaine de la santé des points communs.

En effet, les systèmes de santé français et étasuniens reposent tous deux sur l'assurance maladie, dans lesquels les centres médicaux et les professionnels de santé sont à la fois dans le secteur public et privé, et leurs financements proviennent aussi bien de fonds d'assurance publics ou d'assureurs privés. La différence est que le secteur public est prédominant en France, alors que les Etats-Unis se basent majoritairement sur le secteur privé.

Figure 2 : Dépenses de santé en pourcentage du PIB entre 1980 et 2006 selon les données de la Banque Mondiale¹¹



Les deux pays ont également fait face à une explosion des coûts de santé à cause :

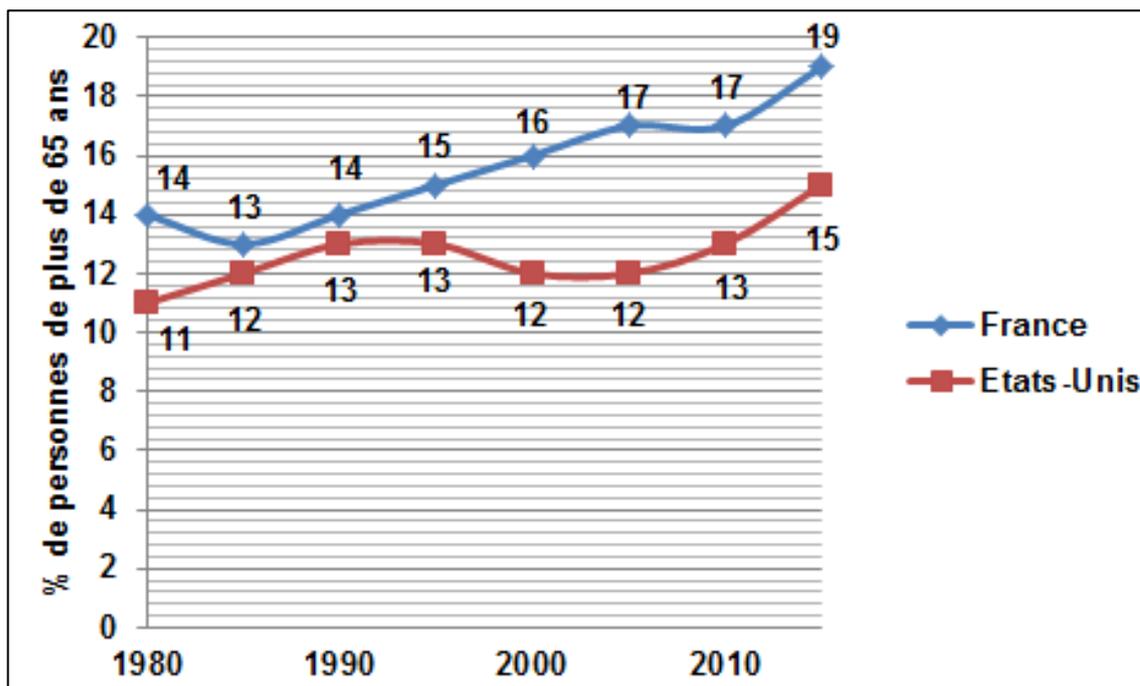
- De l'accroissement de la demande des techniques de diagnostic et de médicaments,
- De l'augmentation des salaires pour rémunérer des médecins généralistes et spécialistes de plus en plus entraînés et expérimentés
- Du vieillissement général de la population

¹¹ Le Bourg E, Secher M. Retraites, démographie et santé. Vieillir le plus tard possible: rôle des pratiques de santé; 2010 p. 155-182

- Du progrès technologique massif dans le secteur de la santé depuis 1945, tel que l'apparition des scanners, des lasers, des échographes, de l'IRM, de la chimiothérapie, des machines d'analyses de laboratoires etc.¹²

De plus, dans tous les pays développés, le vieillissement continu de la population entraîne une augmentation régulière de la demande de soins de santé. Même si les personnes très âgées d'aujourd'hui présentent un meilleur état de santé que toutes les générations précédentes, leur explosion en quantité fait que les maladies liées au grand âge augmentent indubitablement en parallèle. Cet accroissement de l'incidence de ces maladies entraîne d'importantes conséquences socio-économiques et fragilise les systèmes de santé, à cause de leurs coûts et des importants moyens matériels et humains pour gérer ces soins. Les maladies particulièrement pointées du doigt sont les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, l'ostéoporose, les sarcomes, le diabète de type 2, le cancer et les maladies cardiovasculaires.

Figure 3 : Vieillissement de la population : pourcentage de personnes âgées de plus de 65 ans entre 1980 et 2015 selon les données de la Banque Mondiale¹³



¹² Wilsford D. Médecins et l'Etat, Les Politiques de Santé en France et aux Etats-Unis. Comparaison des politiques médicales et de santé entre la France et les Etats-Unis ; 1991 p. 1-28

¹³ World Bank Data. Dépenses de santé, total (% du total) ; 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 16 Janvier 2017]. Disponible : <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS/countries/1W?display=default>

Les Etats-Unis et la France se distinguent en possédant deux des systèmes de santé les plus coûteux du monde. En 2014 selon la Banque Mondiale, les Etats-Unis ont le système de santé le plus cher du monde, tandis que la France est quatrième mondiale.

Tableau 1 : Principaux critères d'évaluation des systèmes de santé français et étasuniens (2015) selon la Banque Mondiale et de l'Organisation de coopération et de développements économiques (OCDE) ¹⁴¹⁵

	France	Etats-Unis
Type de protection sociale	Assurance	Assurance
Dépenses de santé / PIB (2014)	11,5	17,1
Financement prédominant	Contribution	Contribution
Rôle de l'Etat	Majeur	Mineur
Liberté donnée aux acteurs	Oui	Non
Espérance de vie (2013)	82,3	78,8
Espérance de vie à 65 ans (2013)	19,3	17,9
Taux de mortalité infantile pour 100.000 (2013)	3,6	5,9
Taux de lits d'hôpitaux pour 1000 (2002)	7,5	3,3
Taux de médecins pour 1000 (2003)	3,4	2,6

En conclusion, et c'est ce que le tableau ci-dessus tend à suggérer, la comparaison générale semble prouver que le système de santé français est le meilleur système comparé aux Etats-Unis. La qualité du système de santé français est basée sur sa couverture universelle de santé, la réactivité des fournisseurs de soins, des libertés accordées aux patients et aux médecins et l'impressionnant état de santé et de longévité de ses citoyens. Cela ne veut pas dire que le système de santé étasunien n'aurait que des défauts, notamment au niveau de la réactivité des fournisseurs de soins, mais les coûts élevés, les inégalités au sein de la population et la proportion de personnes non assurées entraînent la chute du score des Etats-Unis.¹⁶

¹⁴ *OECD Data*. Indicateurs de l'état de santé ; 2013 [En ligne]. 2013 [cité le 20 Janvier 2016]. Disponible : <https://data.oecd.org/healthstat/life-expectancy-at-birth.htm>

¹⁵ *World Bank Data*. Dépenses de santé, total (% du total) ; 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 20 Janvier 2017]. Disponible : http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.TOTL.ZS/countries?order=wbapi_data_value_2013+wbapi_data_value&sort=asc

¹⁶ Dutton P. Diagnostics Différentiels. Idéaux communs, nations divergentes ; 2007 p. 1-31

1.2 – Description générale de l’environnement économique mondial des industries pharmaceutiques

Pour les pays développés, en particulier pour les Etats-Unis, l’industrie pharmaceutique est de loin le secteur industriel le plus rentable du monde selon le magazine *Forbes* en 2015 et en 2016 devant la finance.¹⁷ Les marges sont situées entre 70 et 90%, le taux de rentabilité moyen a atteint 18,6 %, supérieur également aux banques qui ont un taux de 15,8%. Selon l’industrie pharmaceutique, avant la crise économique de 2007-2008, l’augmentation des prix des médicaments étaient situées entre 6% et 20% selon les pays, un taux de croissance largement supérieur à la croissance des dépenses de santé totales.

La puissance de l’industrie pharmaceutique peut être résumée par de nombreux facteurs :

- Il s’agit d’une industrie subventionnée, en particulier aux Etats-Unis où les conditions de fiscalité lui sont extrêmement favorables voire laxistes.
- La pharmacie est l’unique domaine médical qui rejoint et fusionne efficacement avec le capitalisme en tirant profit de la synergie entre la révolution thérapeutique médicale, les forces créatives du capitalisme avec la chimie et la production industrielle.
- L’industrie pharmaceutique est presque la seule à porter la responsabilité du progrès dans le domaine de la santé envers les maladies comme le cancer, le VIH ou les problèmes neurologiques, ainsi que les outils de diagnostic comme les machines de radiologie ou l’Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) par exemple.
- Les sciences biologiques, qui ont été responsables de la plupart des découvertes et des innovations avant la seconde guerre mondiale, ont été évincées de l’innovation, et sont devenues principalement esclaves de l’industrie pharmaceutique puisque celle-ci rassemble l’ensemble de la

¹⁷ Alternatives Economiques. La discrète omniprésence des laboratoires pharmaceutiques; 2018 [En Ligne]. 2018 [cité le 13 Février 2018]. Disponible: <https://www.alternatives-economiques.fr/discrete-omnipresence-laboratoires-pharmaceutiques/00082417>

connaissance, de l'expertise et de tout l'ensemble de techniques qui permettent de développer les médicaments.

- Les systèmes de santé ont délibérément laissé l'industrie pharmaceutique gérer l'innovation et les demandes du public concernant la santé. Etant la seule industrie avec des coûts extrêmement élevés de recherche & développement (R&D) malgré des coûts de production comparativement faibles, dans lesquelles la découverte du médicament est brevetée, les systèmes de santé à la fois en France et davantage encore aux Etats-Unis acceptent de rémunérer gracieusement l'industrie pharmaceutique, directement à l'aide de remboursements, indirectement en laissant la population acheter des médicaments, du moment que le respect des « engagements » est tenu.
- L'augmentation continue du phénomène des fusions-acquisitions permet de maintenir les profits, de réaliser des économies d'échelle et d'atteindre une taille critique qui permet de négocier avec les systèmes de santé.¹⁸

1.2.1 Le contexte général mondial

Historiquement, le contexte international est caractérisé par une très forte concentration de l'industrie pharmaceutique dans les pays développés comme les Etats-Unis, l'Europe Occidentale et le Japon qui représentent 75% des parts de marché d'après l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), alors que 75% de la production est effectuée dans seulement six pays: les Etats-Unis, le Japon, l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni et la Suisse. Les principaux groupes pharmaceutiques proviennent uniquement de l'un de ces pays. Avant la chute du communisme en URSS, le ministère français du Travail en 1992 recensait 6000 structures dont 350 en France qui composaient l'industrie pharmaceutique mais aucune ne disposait d'une part de marché supérieure à 3%, qui révélait déjà une forte nucléarisation du secteur. Secteur encore très peu concentré aujourd'hui malgré les mouvements de concentration du fait de l'hétérogénéité/diversité des produits proposés

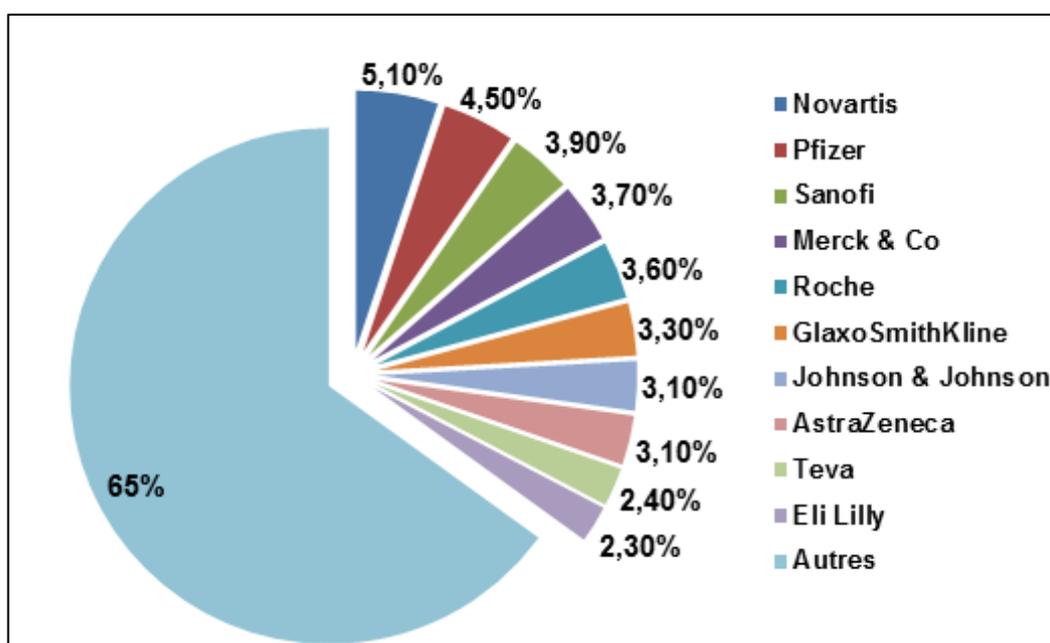
¹⁸ Pignarre P. Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. Le diagnostic ; 2004 p.13-81

Depuis les années 80, il y a un mouvement progressif de concentration à travers le monde à cause de l'augmentation de la concurrence et de la R&D. Trois phénomènes principaux ont pu être observés :

- L'accélération du rythme des fusions-acquisitions depuis 1985
- La généralisation des alliances stratégiques et internationales
- Le développement des accords de Co-marketing et des joint-ventures rendus nécessaires afin de devenir rentable le plus vite possible, pour partager les risques, profiter des capacités de production commune et augmenter les ressources financières pour réaliser des économies d'échelles et pour financer la R&D¹⁹

Il est important de rappeler que l'industrie pharmaceutique a un modèle oligopolistique de marché de masse du fait qu'une quantité très importante de personnes est ciblée au sein des systèmes de santé. En 2013, les 10 plus grandes entreprises pharmaceutiques génèrent ensemble 346,7 milliards de dollars, ce qui représente plus d'un tiers des revenus de toute l'industrie pharmaceutique qui est de 990,6 milliards de dollars.

Figure 4 : Les parts de marché des 10 plus grandes industries pharmaceutiques en % en 2013 selon la société de conseils EY²⁰



¹⁹ Ministère français du Travail, L'industrie pharmaceutique. Evolution générale de l'industrie pharmaceutique. 1992 p. 27-48

²⁰ Belis-Bergouignan MC, Montalban M, Sakiç ME, Smith A. L'industrie pharmaceutique, règles, acteurs et pouvoir. Un système dominé par les entreprises multinationales. 2014 p. 95-120

Depuis la crise économique de 2007-2008, tous les systèmes de santé, incluant le système français et étasunien, ont dû adopter des mesures d'économie. Dans l'industrie pharmaceutique, la cible principale des systèmes de santé est la politique de fixation des prix des médicaments:

- Aux Etats-Unis, les industries pharmaceutiques peuvent fixer librement leurs prix mais sont contrôlées par le niveau de prescription. Les médecins aujourd'hui sont incités à prescrire les médicaments les moins chers, et les pharmaciens sont également incités à substituer la prescription avec un médicament moins cher, ce qui explique la grande part de marché obtenue par les génériques qui représentaient déjà en 2009 entre 30% et 50% des prescriptions. Cela force les entreprises pharmaceutiques à réduire le prix de leurs médicaments afin d'être prescrits.
- En France, la fixation des prix des médicaments est strictement contrôlée et négociée avec le CEPS, le Comité Economique des Produits de Santé puis avec l'HAS, la Haute Autorité de Santé pour le taux de remboursement qui l'effectue pour le compte de la Sécurité Sociale, mais le niveau de prescription est libre. Cela incite les entreprises pharmaceutiques à pousser les médecins à prescrire de nombreux médicaments afin de travailler sur le volume, avec l'aide des représentants médicaux qui font la promotion de leurs médicaments auprès des médecins. Cela explique le nombre de prescriptions beaucoup plus important en France comparé aux autres pays comme les Etats-Unis et pourquoi la France est classée première mondiale dans la consommation de médicaments par habitant.

De plus, en suivant une tendance qui a commencé depuis les années 90 et qui s'est accélérée depuis la crise économique de 2007-2008 aux Etats-Unis, en seulement vingt ans, les génériques sont passés de 20% à 50% de part de marché, malgré des tentatives d'endiguement de la part des entreprises pharmaceutiques et même par une partie du secteur public. Ceci inquiète les plus grandes industries pharmaceutiques, comme Eli Lilly en 2001, qui a dû faire face à une chute soudaine de son action en bourse à cause de la fin de son brevet sur le Prozac®, dont le nom de la molécule est la Fluoxétine, l'antidépresseur le plus utilisé au monde. En effet, même si les génériques ne sont pas aussi rentables que les princeps, ils peuvent ainsi

entraîner une réduction significative de la rentabilité des industries pharmaceutiques en divisant par deux la valeur de leur chiffre d'affaires !²¹

L'essor des start-ups du secteur des biotechnologies, particulièrement en France et aux Etats-Unis, est décrit par leur dynamisme, leur ambition et leur quasi-absence de phobie du risque et a initialement comme objectif de former une partie des grandes entreprises pharmaceutiques de demain. La plupart des directeurs exécutifs de ces sociétés ont un passé de chercheur académique ou industriel et sont en train de créer une nouvelle conception globale de la recherche. En réalité, la plupart de ces start-ups qui découvrent une molécule efficace sont entièrement rachetées par une plus grande société à un prix qui peut paraître démesuré, comme l'acquisition de Pharmacyclics, un spécialiste de biotechnologie, par l'entreprise pharmaceutique AbbVie pour 19 milliards de dollars.²² Les start-ups de biotechnologies peuvent profiter de la peur de plus grands acteurs pharmaceutiques de leur incapacité à renouveler leur portefeuille de produits.²³

1.2.2 – Perspectives d'avenir à moyen terme des industries pharmaceutiques en fonction des systèmes de santé français et américains

Ces dernières années, les systèmes de santé français et étasuniens se réforment plus ou moins profondément avec la volonté de maîtriser les dépenses de santé. Les réformes des systèmes des santés sont « déchirées » entre quatre objectifs, qui ensemble reviennent à résoudre la quadrature du cercle :

- La qualité des soins
- L'égalité d'accès aux soins
- La rentabilité financière
- La liberté des acteurs de santé et la réactivité du système de santé

²¹ Pignarre P. Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. Le remède ; 2004 p.85-171

²² Alumneye. Les 8 secteurs à connaître avant l'entretien. 2015 [En Ligne]. 2015 [cité le 3 Février 2017]. Disponible : <https://www.alumneye.fr/les-differents-secteurs-en-ma/>

²³ Burns LR, Sammut M. Modèles d'activités et de revenus des biotechnologies; 2005 p. 190-222

Le futur des systèmes de santé semble se diriger, au moins à court terme par les nouvelles réformes en France et aux Etats-Unis avec la loi Santé en France et la loi sur la protection des malades et des soins abordables aux Etats-Unis (*US Patient Protection and Affordable Care Act* ou *Obamacare*), vers l'égalité d'accès aux soins et leur qualité, ce qui contraste avec les autres réformes cherchaient davantage à développer les mécanismes de régulation basés sur la concurrence entre les acteurs de santé, accroissant la rentabilité et la liberté de soins.

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique est témoin de l'incertitude face à la montée des entreprises des génériques ainsi que de la prise en main de la R&D par le secteur des biotechnologies qui fait de réels progrès, qui force les plus grandes entreprises pharmaceutiques classiques à dépasser leurs stratégies traditionnelles en entrant dans une époque de restructuration, de diversification et d'économie. Cette situation sera renforcée dans les années à venir. De plus, les stratégies d'externalisation ont déjà segmenté l'industrie de la santé dans leur ensemble et ne semblent pas arrêter le ralentissement de l'innovation et de la performance. Le secteur des biotechnologies, qui détient la promesse d'un renouveau de la R&D de la santé, n'a pas obtenu les bénéfices escomptés à court terme et le résultat à long terme reste incertain. La nouvelle vague de fusions-acquisitions depuis 2013 qui, avec toutes les catégories d'alliances stratégiques entraîne des coûts très importants jusqu'ici, doit encore prouver sa valeur à travers le temps.²⁴²⁵

Quelles méthodes vont alors utiliser les industries pharmaceutiques pour répondre à cette évolution a priori mitigée de leur environnement économique et face aux systèmes de santé, en particulier au niveau des prix et de l'accès au marché de leurs médicaments ?

²⁴ Palier B. La Réforme des systèmes de santé. Conclusion ; 2009. p. 123-124

²⁵ Burns LR, Nicholson S, Evans J. L'activité de l'innovation thérapeutique. Fusions, Acquisitions, et les avantages d'échelle dans l'industrie pharmaceutique; 2005 p. 223-268

Partie 2 :

Éléments stratégiques à considérer par les industriels pour le prix et l'accès au marché face aux contraintes imposés par les systèmes de santé aux Etats-Unis et en France

L'accès aux médicaments essentiels fait partie intégrante du droit de toute personne de jouir d'une bonne santé, qui, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.

Les médicaments comptent à eux-seuls pour 18% des frais médicaux au sein de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), dont font partie les Etats-Unis et la France.

Dès lors, pourquoi des milliards de personnes à travers le monde doivent-elles se passer des traitements dont elles ont besoin, pour des raisons de prix trop élevés ou/et d'un mauvais accès aux médicaments ?²⁶

Nous nous appliquerons à analyser les points principaux qui portent sur :

- La définition de ce qu'est un prix du médicament et quelle est sa structure, sa composition ?
- Quels sont les méthodes utilisées pour fixer ce prix et cet accès au marché en France et aux Etats-Unis et quels sont les leviers d'action que peuvent manœuvrer les industries pharmaceutiques innovantes afin de garantir à leurs médicaments le prix et l'accès au marché le plus favorable possible ?
- Quelles sont les réactions des industries pharmaceutiques face aux obstacles qu'elles doivent impérativement surmonter au niveau de l'accès au marché du fait de l'organisation du système de santé de chaque pays et de leurs objectifs de santé publique ?

2.1 – Composition du prix du médicament

Le prix payé pour un médicament ne se compose pas uniquement du prix public de vente du fabricant, appelé en anglais *Ex-MNF Gross Price* ou *Ex-Manufacturer Gross Price* et en français PFHT. Le prix réellement payé pour un médicament comprend ce prix de vente public et un certain nombre de composantes qui se cumulent une à une tout au long de la chaîne d'approvisionnement et de distribution allant du fabricant au patient lui-même. Elles peuvent prendre la forme de

²⁶ Hogerzell H, Reed T. Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments. Préface; 2008. P.xiii

frais de transport, de taxes gouvernementales, de taxes et de marges bénéficiaires prélevées par les intermédiaires pour couvrir leurs frais généraux et les frais d'approvisionnement. Ces frais représentent à eux seuls un surcoût moyen situé entre 30 et 45% du prix du médicament mais peuvent parfois dépasser les 100% sous certaines conditions comme l'accès difficile au marché et/ou le prix relativement bon marché d'un médicament en sortie d'usine.

Si les composantes des prix varient selon les pays, les secteurs du système de santé ou les médicaments, nous pouvons la plupart du temps les classer de cette manière à l'international :

1. *Ex-MNF Gross Price* : il s'agit du prix du médicament en sortie d'usine, incluant dans la mesure du possible les frais de transports locaux vers l'organisme acheteur, qui sont à ce stade des intermédiaires tels que les grossistes-répartiteurs. Dans le cas d'une importation, il faut également ajouter l'assurance et le fret international. Les frais bancaires, portuaires, le dédouanement, les droits de douane à l'importation ainsi que la marge bénéficiaire de l'importateur, appelés prix franco dédouané, peuvent aussi y être inclus.
2. *Ex-MNF Net Price* : il représente le prix net du médicament en sortie d'usine qui revient à l'industrie pharmaceutique avant l'impôt, on peut l'obtenir en déduisant les frais décrits ci-dessus, ainsi que d'éventuels taxes ou rabais gouvernementaux qui peuvent être appliqués.
3. *Ex-WHL Price* : il est composé du prix de vente du grossiste-répartiteur (privé) d'où le terme WHL signifiant *Wholesaler*, ou de la centrale d'achat (public). Le prix de vente de ces intermédiaires est basé sur le prix d'achat à l'industrie pharmaceutique et ses frais annexes et inclut les frais supplémentaire du grossiste ou frais généraux de la centrale d'achat. Il s'agit du contrôle qualité, de l'entreposage, de la manutention, des dépenses générales (salaires, loyers etc.) ainsi que les marges bénéficiaires. Le transport local vers le point de vente ou la formation sanitaire telle que l'hôpital ou la clinique est également inclus
4. *Hospital List Price* : ce prix d'achat concerne exclusivement les hôpitaux publics qui peuvent dans de nombreux pays être fournis directement par l'industrie pharmaceutique ou via un intermédiaire comme les grossistes-répartiteurs à un tarif préférentiel.

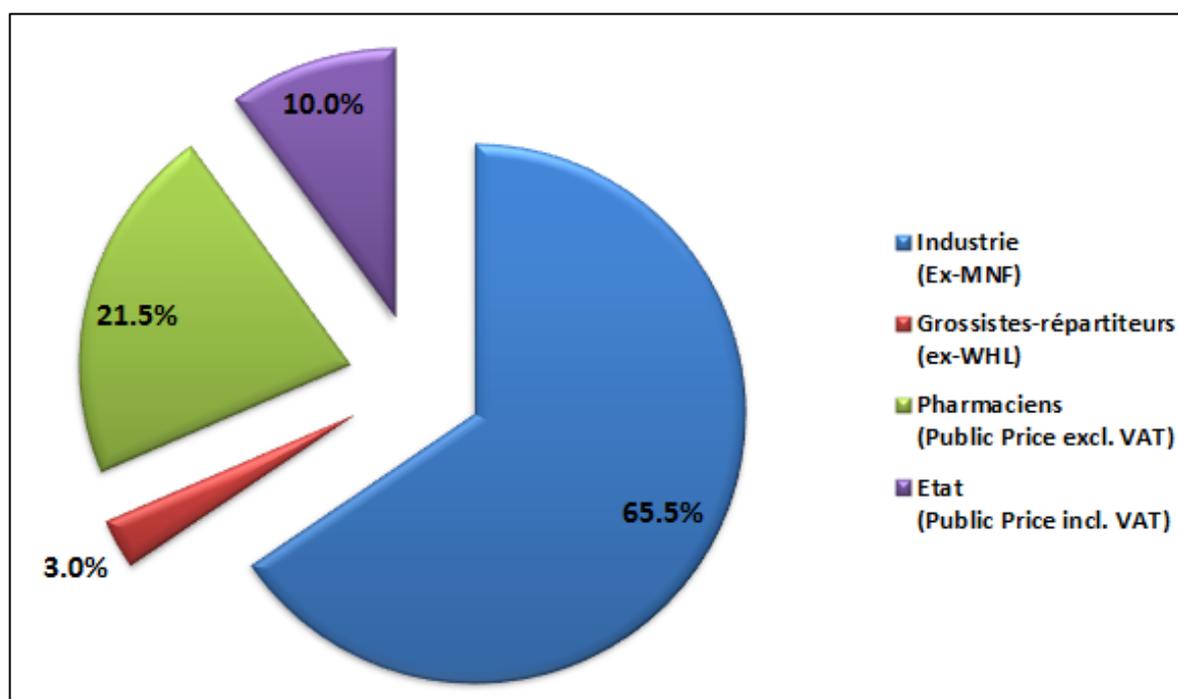
5. *Public Price Excl. VAT* : le prix public excluant la Taxe sur la Valeur Ajoutée dite TVA, est appelé prix au détail (privé) ou prix en dispensaire (public). Ce prix regroupe le prix de vente du grossiste et inclut les coûts additionnels que le détaillant/dispensaire doit consentir, comme les frais de stockage, de manutention, les dépenses générales, la marge bénéficiaire et les éventuels honoraires de dispensation.
6. *Public Price Incl. VAT* : le prix public incluant la TVA est appelé prix dispensé. Ce prix dispensé inclut la TVA comme son nom l'indique, ainsi que toute autre taxe à la vente similaire pouvant être appliquée. Dans certains pays, aucune taxe ou honoraire ne sont perçu pour la distribution et la vente du médicament à ce niveau, de ce fait, les deux prix publics sont égaux.

Il est de bon ton de préciser et de rappeler que dans de nombreuses circonstances, en particulier dans les pays développés tels que la France et les Etats-Unis, les différents programmes de santé du secteur public, les compagnies d'assurance santé, fussent-elles privées ou publiques ou les complémentaires santés telles que les mutuelles évitent au patient de payer. Ainsi, le coût à l'étape 6 est censé refléter le prix remboursé par l'organisme de prise en charge.²⁷

A titre informatif, et de manière tout à fait analogue à la plupart des marchés développés, le fabricant réalise environ deux tiers des bénéfices de la vente du médicament. L'ensemble des intermédiaires, y compris les taxes avant impôt prélevées par l'Etat, n'atteint guère que le dernier tiers restant, ce qui est parfaitement illustré par le schéma classique en France par la vente d'un médicament remboursable quelconque en officine décrit ci-dessus.

²⁷ Hogerzell H, Reed T. Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments. Mesurer les composantes des prix; 2008. p. 141-144

Figure 5 : Décomposition moyenne du chiffre d'affaires d'un médicament remboursable vendu en officine en France en 2015 selon Les Entreprises du médicament (Leem)²⁸



2.2 – Fixation du prix du médicament

La fixation du prix du médicament varie considérablement entre les Etats-Unis d'une part, et le reste des pays développés, France comprise ainsi que les pays en voie de développement. En effet, les politiques de fixation des prix diffèrent principalement en fonction de la ou des principales entités qui paient le médicament dans le cas général :

- Etats-Unis : les groupes d'assurance maladie fixent les prix des médicaments sans intervention directe de l'Etat, expliquant les prix très supérieurs appliqués dans le pays
- Le reste des pays développés dont la France : l'Etat fixe le prix des médicaments selon différentes méthodes. La France a un modèle de fixation des prix par négociation par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) avec une révision des prix seulement au cas par cas.

²⁸ Leem, Les entreprises du médicament. Prix ; 2016 [En ligne]. 2016 (cité le 7 Mai 2017)

- Les pays en voie de développement : les patients doivent payer de leur poche, bien que selon le pays en question, des politiques d'accès à certains médicaments, appelés *Patient Affordability Program* (PAP), sont mis en place afin qu'une partie au moins des affections longue durée soit remboursée par l'Etat.

Pour la suite de ce chapitre, seuls les modèles étasunien et français seront étudiés, du point de vue du système de santé et de l'industrie pharmaceutique via les stratégies de fixation des prix selon le pays en question.²⁹

2.2.1 – Situation aux Etats-Unis

Historiquement, le système de fixation des prix aux Etats-Unis est connu dans le monde entier du fait que contrairement à l'ensemble des pays du globe, le gouvernement n'opère pas en principe de contrôle des prix ni n'effectue des plans de réduction des coûts. De ce fait, le marché étasunien est relativement libre et les entreprises pharmaceutiques sont libres de fixer les tarifs qu'elles souhaitent pour les médicaments en théorie.

En réalité, depuis les années 80 et 90, une certaine intervention gouvernementale est faite via les programmes étatiques tels que *Medicare* et *Medicaid* qui couvrent le plus souvent les médicaments réclament et obtiennent des rabais, des réductions, des limitations d'augmentation des prix et parviennent à fixer des prix planchers. Dans le secteur privé, les organisations de maintenance de la santé (*Health Maintenance Organization* ou HMO) et autres assurances parviennent régulièrement à obtenir leurs propres réductions dans le même temps. Le secteur privé a également la liberté de restreindre la liste des médicaments prescriptibles au niveau de chaque organisation.

La principale source de contrôle des prix, si elle n'est pas réellement étatique, se trouve dans le marché. Les médicaments et autres produits pharmaceutiques issus des génériques affectent le prix fixé pour les médicaments innovants, car seul un prix « raisonnable » garantira aux médicaments brevetés une part de marché et

²⁹ Hogerzell H, Reed T. Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments. L'étude des différentes possibilités et lignes d'action politiques; 2008. p. 200-208

une durée de conservation du brevet pharmaceutique adéquate. Ainsi le marché étasunien pour les médicaments génériques est plus compétitif qu'en Europe car ceux-ci sont bien moins onéreux que les médicaments innovants et la loi *Hatch-Waxman Act* privilégie les premiers au détriment des seconds.³⁰

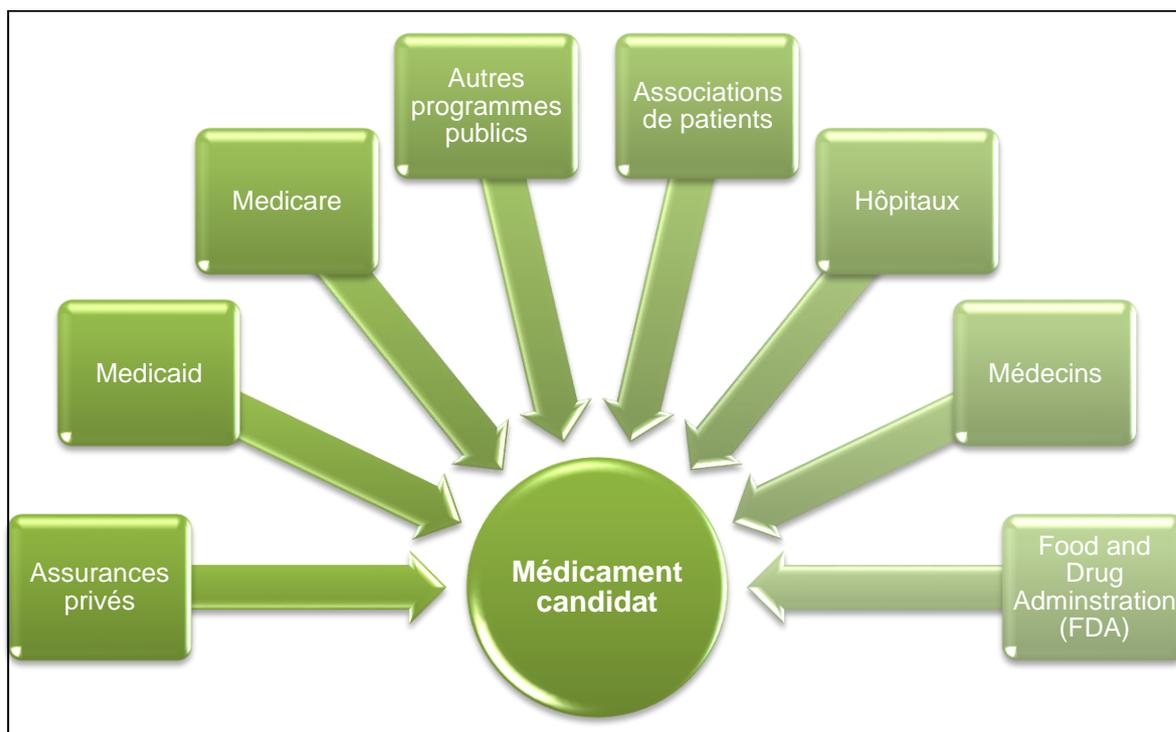
Pour obtenir le remboursement de son produit, l'industrie pharmaceutique doit déposer une série de documents appelés en anglais *Evidence Dossiers* ou dossiers de preuves. Ces dossiers rassemblent l'ensemble des données essentielles au niveau clinique et économique du médicament candidat, qui servira de documents de référence pour les commissions appelés *Pharmacy & Therapeutics committees* ou *P&T committees*, ces comités sont présents à la fois dans le secteur public et privé et prendront la décision de lister dans leurs formulaires le médicament et dans le cas des assurances privées de fixer librement le niveau de remboursement. Les programmes publics, les assurances privées et même les hôpitaux disposent de ce type de comités, de ce fait, en plus des dossiers de preuves, des éléments supplémentaires influenceront la décision de ces comités, à savoir :

- Le coût d'acquisition du médicament
- L'impact potentiel sur le budget

Pour faciliter la prise de décision et l'accès à l'information de chaque acteur de la santé susceptible d'avoir une influence sur le prix et l'accès au marché du médicament, les industries pharmaceutiques développent un dossier appelé *Academy of Managed Care Portal (AMCP)*, ou Académie en ligne des Soins de Santé, résumant l'ensemble des caractéristiques cliniques et économiques afin de justifier le prix de leur médicament candidat. Ce portail en ligne permet également d'effectuer une demande spontanée d'inscription du médicament sur les listes d'un programme public, d'une assurance ou autre plan santé privés et d'un hôpital donné. L'information est utilisée non seulement dans le but d'être inscrit sur les listes et d'obtenir le meilleur taux de remboursement possible, mais aussi de faire valoir un nouveau produit, une nouvelle indication ou encore une nouvelle formulation d'un produit déjà existant.

³⁰ Commission du Commerce International des Etats-Unis. Prix des médicaments soumis à prescription. Etablissement des prix des médicaments au sein des pays; 2000. p.4-6 – 4-8

Figure 6 : Acteurs du système de soins pouvant influencer le prix, le remboursement et l'accès au marché du médicament candidat aux Etats-Unis.



Les hôpitaux étasuniens créent également leurs propres dossiers qui rassemblent leurs informations et leurs monographies en utilisant les données cliniques, les paquets de médicaments reçus ainsi que leur propre littérature qui contient leurs propres analyses afin d'aider à la prise de décision. Une fois le médicament listé, les médecins hospitaliers utilisent le dossier hospitalier comme outil de prescription des traitements pour les patients.

Les plans de santé privés ont mis en place un système de co-paiement différencié appelé *tier-system*. En général, les plans et assurances privés adoptent une formule à 3 vitesses pour les médicaments listés, par exemple le co-paiement est fixé à 10 dollars pour un médicament générique, 30 dollars pour un médicament innovant privilégié, 50 dollars pour un médicament innovant classique. Ce système à plusieurs vitesses est utilisé pour inciter les patients à utiliser les médicaments les moins chers pour se soigner. Pour les médicaments absents de la liste, le patient devra payer la totalité des frais du médicament.³¹

³¹ Société Internationale pour la pharmaco-économie et l'aboutissement de la recherche. Processus de tarification et de remboursement; 2015 [En ligne]. 2015
Ronan BIGUEUR

Comme on a pu le remarquer, si les Etats-Unis se montrent également sensibles aux problèmes liés à la maîtrise des coûts et à l'accessibilité à la fois aux médicaments innovants et aux génériques, cependant il s'avère que le gouvernement encourage à la transparence au niveau de la fixation des prix par les industries pharmaceutiques et de reconnaître la valeur des médicaments innovants nouvellement mis sur le marché. De ce fait, le gouvernement étasunien octroie une certaine bienveillance pour que les industries pharmaceutiques mettent en place une tarification élevée pour leurs médicaments innovants afin d'éviter de paralyser l'approvisionnement du marché en nouveaux médicaments aux Etats-Unis et indirectement dans le monde entier. Le gouvernement souhaite également de cette manière encourager les investissements à long terme dans le secteur pharmaceutique et de la santé en général.³²

2.2.2 – Situation en France

La fixation des prix et le remboursement du médicament en France suit plusieurs étapes concomitantes :

- La Haute Autorité de la Santé (HAS) effectue avec l'aide de la Commission de Transparence (CT) tout d'abord une évaluation technologique de la santé (*Health Technology Assessment*, HTA). L'HAS ne prend pas une décision mais fournit une recommandation au Ministère de la Santé et de la Sécurité Sociale.
- Cette dernière à l'aide du CEPS, prend la décision d'inscrire ou non le médicament dans la liste des médicaments remboursés, fixe le prix et le niveau de remboursement est fixé en concertation avec l'Assurance Maladie.
- Lorsque le médicament est mis sur le marché, il reste surveillé à l'aide de la pharmacovigilance, des plans d'analyses risques et des études observationnelles. De plus, la publicité pour le médicament est strictement encadrée.

[consulté le 2 Juillet 2017]. Disponible:
<https://www.ispor.org/HTARoadMaps/USPh.asp#5>

³² Administration du Commerce International des Etats-Unis. Rapport 2016 sur les plus grands marchés pharmaceutiques; 2016 [En ligne]. 2016 [consulté le 1er Juillet 2017]. Disponible:

https://www.trade.gov/topmarkets/pdf/Pharmaceuticals_Executive_Summary.pdf

- Le produit est également soumis à une réévaluation périodique, son prix et son niveau de remboursement pouvant évoluer selon la teneur de l'information obtenue à travers le temps et d'éventuels nouveaux médicaments mis sur le marché. Cette réévaluation a lieu tous les 5 ans, mais celle-ci peut être exigée à tout moment si des nouvelles informations susceptibles d'impacter la qualité et la valeur du médicament.

Il faut savoir que tous les médicaments suivent cette série d'étapes et doivent ainsi être évalués par la HAS avant toute inclusion dans une liste de médicaments remboursés :

- Une liste est constituée pour les pharmacies hospitalières
- Une autre liste est constituée pour les pharmacies d'officine

Si les prix sont régulés par l'HAS et la CEPS, il ne faut pas oublier que la HAS et le CEPS restent dans tous les cas deux entités différentes.

Dans l'ensemble du processus, quatre principaux facteurs vont influencer la tarification et le remboursement du médicament, dont trois internes à la France que nous allons présenter dans ce chapitre :

- La HTA dite initiale, qui peut être simple (*Single Technology Assessment*) ou multiple (*Multiple Technology Assessment*), la multiple étant utilisée pour des indications et des classes pharmaceutiques spécifiques
 - Exemples : traitement de l'hypertension, contraception orale de 3^{ème} génération
- Le Service Médical Rendu (SMR)
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Un facteur externe est aussi évalué durant les négociations de prix car la HAS et le CEPS s'intéressent à la politique de fixation des prix de certains pays étrangers, que l'on appelle le référencement des prix à l'international ou *International Reference based Pricing* (IRP).

Il s'agit pour la France de l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne. Nous étudierons ce facteur en détail dans le chapitre suivant concernant la stratégie de tarification différenciée appelée *tiered-pricing strategy*.³³

2.2.2.1 - Evaluation Technologique initiale

L'évaluation technologique initiale est faite selon les critères suivants :

- Le besoin de soins de santé dont :
 - Les Caractéristiques de la maladie traitée (sévérité, fréquence etc.)
 - L'effet du médicament
 - Les autres médicaments s'ils existent en tant que points de comparaison
- L'efficacité relative
 - Comparaison de l'efficacité par rapport à tout autre traitement disponible
- L'efficacité nette
 - Des résultats des essais cliniques à la situation réelle
 - La population cible en qualité et en quantité
 - L'impact sur le système de santé

Cette information doit être fournie par l'industrie pharmaceutique qui devra justifier de l'efficacité du médicament à l'aide d'essais cliniques avec une méthodologie valide, de la tolérance de celui-ci (randomisation et pharmacovigilance), d'une stratégie thérapeutique afin d'insérer le médicament dans la stratégie thérapeutique et de définir la population cible. L'industrie pharmaceutique devra également démontrer l'intérêt de son médicament par rapport aux médicaments comparables déjà sur le marché et pour la santé publique.

L'évaluation thérapeutique initiale doit être effectuée par l'HAS sur une durée maximale de 90 jours. Elle impactera la décision du Ministère de la Santé et influencera le CEPS (prix) et l'Assurance Maladie (remboursement) vis-à-vis du médicament.

³³ Commission Européenne. Fixation des prix par référencement externe des produits de santé: considérations basés sur des modèles de simulation pour la coordination transfrontalière. Introduction et contexte basé sur la revue de littérature et sur la consultation des parties prenantes; 2013. p. 16-32

2.2.2.2 – Service Médical Rendu

Le Service Médical Rendu (SMR) a pour but d'évaluer la valeur intrinsèque du médicament et de répondre aux questions suivantes :

- Doit-on rembourser le médicament ?
- Est-ce que le médicament est « cliniquement » intéressant ?

Cinq critères sont considérés pour définir le SMR :

- La sévérité de la maladie et son impact en termes de morbidité et de mortalité
- L'efficacité clinique et nette et la sécurité du médicament
- Le but du médicament : préventif, symptomatique ou curatif
- La stratégie thérapeutique comparée aux alternatives thérapeutiques déjà existantes
- L'impact en termes de santé publique

Après évaluation, si un médicament donné est considéré comme suffisamment avantageux par rapport à ces cinq critères, alors la HAS via la CT soumettra une recommandation pour inclure ce médicament dans les listes de remboursement. Le Ministère de la Santé en concertation avec l'Assurance Maladie prendra la décision de l'inclure et définira son taux de remboursement selon son niveau d'évaluation.

Tableau 2 : Définition par l'Assurance Maladie du taux de remboursement selon le niveau de Service Médical Rendu (SMR) défini par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS (Haute Autorité de Santé)

Niveau d'évaluation	Taux de remboursement par l'Assurance Maladie
Important	65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	Exclu de la liste des remboursements

2.2.2.3 – Amélioration du Service Médical Rendu

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) a pour but d'évaluer la valeur relative du médicament et de répondre à la question suivante :

- Est-ce que le médicament améliore la situation clinique des patients, en comparaison aux traitements déjà existants ?

L'ASMR est définie à l'aide des critères suivants :

- L'évaluation du progrès diagnostique et thérapeutique donné par le nouveau médicament en termes d'efficacité et de tolérance comparé aux traitements existants
- Dans le cadre d'une comparaison directe, on évaluera entre les traitements :
 - La pertinence clinique
 - La preuve d'efficacité clinique
 - L'effet quantitatif et sa signification clinique
- Une comparaison indirecte est acceptable si la méthode convient aux recommandations si pas de traitements existants directement similaires

La démonstration de la supériorité du médicament candidat est classifiée de cette manière :

- Un progrès thérapeutique majeur sera classé ASMR I
- Un progrès thérapeutique important, modéré ou mineur (ASMR II, III ou IV) se basera principalement sur l'efficacité, la tolérance et l'apport thérapeutique du nouveau médicament
- L'absence de progrès sera classée ASMR V
- De nouvelles modalités d'administration ou de galénique (exemple : voie orale au lieu de voie intraveineuse etc., meilleure pharmacodynamique/cinétique) peuvent être considérées en soi comme un progrès si l'intérêt est démontré.³⁴

³⁴ Haute Autorité de Santé. Prix & Remboursement des médicaments et politiques d'évaluation technologique de la Santé en France; 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 8 Juin 2017]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf

Tableau 3 : Classification selon le niveau d'Amélioration Service Médical Rendu (ASMR) défini par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS (Haute Autorité de Santé)³⁵

Niveau d'évaluation	Définition du progrès thérapeutique
Majeur	ASMR I
Important	ASMR II
Modéré	ASMR III
Mineur	ASMR IV
Pas d'amélioration	ASMR V (exclu de la liste des remboursements)

2.2.3 – La stratégie de tarification différenciée appelée « *tiered-pricing strategy* »

En théorie, la stratégie de tarification différenciée a été mise en place comme une stratégie de rentabilité capable non seulement de garantir cette rentabilité mais aussi d'améliorer l'accès aux soins. Les industries, les organisations non-gouvernementales (ONG) ainsi que les systèmes de santé sont réceptifs à cette idée. Si un consensus général est établi sur certains critères basés sur la possibilité et la volonté de payer en utilisant des indicateurs tels que le Produit National Brut par habitant (PNB). Ainsi les pays sont classés en groupes de PNB, cependant des divergences apparaissent sur d'autres critères comme l'arbitrage effectué par les ministères de la Santé et les systèmes de santé ou encore le référencement international des prix (IRP) entre pays.

³⁵ Haute Autorité de Santé. La Commission de Transparence (CT); 2014 [En ligne]. 2014 [cite le 8 Juin 2017]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf

Tableau 4 : Exemple de facteurs et de critères pris en compte afin de réaliser une stratégie de tarification différenciée selon la société de services IHS Markit ³⁶

Etape fondamentale	Etapes à suivre afin d'affiner la classification et la stratégie à adopter selon le pays (non exhaustif)			
	Problème de santé publique causé par la maladie	Accessibilité du médicament	Volonté d'investissement	Facteurs propres au marché
Niveau 1: Produit National brut par capita élevé	Incidence et prévalence	Dépenses de santé en % du PIB	Volonté de vacciner la population	Loyauté envers la marque
Niveau 2: Produit National brut par capita moyen	Impact sur le budget du système de santé	Efficacité du système de santé	Infrastructures pour le planning familial	Vente & Marketing + Concurrence
Niveau 3: Produit National brut par capita faible			Comportement de l'état vis-à-vis de la tarification du médicament	Distribution

Cette stratégie a été constituée tout d'abord dans le secteur des maladies infectieuses, et tout particulièrement pour les antirétroviraux développés pour le traitement du VIH. Les études statistiques qui ont été faites à ce moment-là sur cette classe thérapeutique indiquent une forte corrélation entre le niveau de Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant du pays et les prix du médicament, alors que cette corrélation est atténuée dans d'autres aires thérapeutiques.

Cela a permis à l'industrie de développer des prix adaptés et réduits au début de l'apparition de la concurrence des génériques ou des menaces de certains systèmes de santé de fixer le prix de manière arbitraire.

Du point de vue de l'industrie pharmaceutique, de nombreuses stratégies sont mises en place pour limiter les risques d'arbitrage et d'IRP en obtenant des concessions de la part des états et de leur système de santé. Par exemple, le prix publié dans un pays est parfois supérieur au prix réel d'acquisition du médicament par ce même état qui devra préserver la confidentialité de ce dernier prix (arbitrage) ou encore l'industrie pharmaceutique va faire pression pour qu'un pays à haut ou moyen

³⁶ IHS Markit. Stratégies de tarification différenciée dans l'industrie pharmaceutique mondiale – Accorder les prix selon les conditions locales. 2014 [En ligne]. 2017 [cité le 16 Juin 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>

revenu ne référence pas un pays à plus faibles revenus, ce qui entraînerait mécaniquement une chute générale des prix de l'ensemble des médicaments dans le premier pays. En général, les pays référencent des pays aux revenus relativement équivalents ou plus élevés qu'eux-mêmes. De plus, pour éviter un arbitrage défavorable, l'industrie évoque des facteurs supplémentaires tels que la résolution totale ou partielle des problèmes engendrés par les maladies grâce à son médicament ou encore objecte si l'avis sur la qualité du remboursement du médicament par les systèmes de santé ne reflète pas la réalité selon elle.

De l'autre côté, les systèmes de santé, en particulier ceux qui mettent en place une stratégie ferme de négociation des prix, mettent en avant la stratégie de prix par rapport au volume, selon la prévalence de la maladie au sein du pays. Comme indiqué ci-dessus, certains pays choisissent délibérément de référencer des pays aux revenus plus faibles pour casser les prix ou renégocient les remboursements des médicaments si des prix plus faibles sont constatés dans les pays référencés.³⁷

Si le principal avantage de la tarification différenciée est de maximiser les profits pour l'industrie, garantir l'accessibilité du médicament au sein des systèmes de santé et des pays, y compris même au sein des pays en développement, il ne peut pas être encore considéré comme une stratégie universelle bien que dominante, car certains marchés peuvent menacer les prix et donc la rentabilité des médicaments, tandis que les pays les moins avancés (PMA) restent malgré tout incapable de financer des médicaments innovants coûteux ou ne le souhaitent pas. D'autres stratégies complémentaires comme les contrats avec des tiers sont mises en place dans ces cas-là. En revanche, les stratégies de tarification différenciée ne semblent pas être mises en danger par le commerce parallèle d'un état à un autre.³⁸

Dans tous les cas, de très nombreux facteurs socio-économiques au-delà des considérations des industries elles-mêmes sont présentes et influent positivement ou

³⁷ IHS Markit. Stratégies de tarification différenciée dans l'industrie pharmaceutique mondiale - Résumé de l'étude. 2014 [En ligne]. 2017 [cité le 12 Juin 2017].

Disponible :

<http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>

³⁸ IHS Markit. Stratégies de tarification différenciée dans l'industrie pharmaceutique mondiale. Recommandations des Bonnes Pratiques ; 2014 p. 32-33

négativement sur le prix et l'accessibilité au médicament à travers l'ensemble des pays du globe :

- La capacité des pays à payer
- L'épidémiologie et le problème de santé posé par la maladie
- L'accessibilité du médicament selon le pays
- La volonté d'investir dans ce produit
- Les facteurs spécifiques au pays comme :
 - La structure du marché (remboursements, temps et coût de distribution et logistique du produit)
 - La taille du marché et ses caractéristiques (prévalence de la maladie, volumes potentiels et sûreté du financement)
 - Le contrôle du prix du médicament (référencement des prix à l'international ou arbitrage par l'état)

Pour l'Industrie pharmaceutique, la stratégie de *tiered-pricing* (TP) est perçue d'abord comme une stratégie commerciale afin de maximiser les profits et les volumes vendus aux patients, alors que pour les systèmes de santé, il s'agit de réduire les problèmes de financement d'un médicament en adoptant une tarification adaptée à la situation du pays à la recherche d'un prix juste. Ce prix serait défini de manière à ce qu'il s'accorde avec les capacités de paiement du pays et de la qualité au sens large du médicament en question.

2.2.3.1- Référencement des prix à l'international

Dans les chapitres précédents, le référencement des prix à l'international appelé *International Reference based Pricing* (IRP), appelé également prix de référence externe ou *External Reference Pricing* (ERP) a été plusieurs fois mentionné. Il désigne la pratique d'un système de santé d'utiliser le prix d'un produit pharmaceutique (généralement au niveau du prix fabricant hors taxes [PFHT]) dans un ou plusieurs pays pour créer un modèle de comparaison ou à utiliser le ou les prix obtenus à des fins de négociation ou de mise en place du produit dans le pays où le système de santé a autorité.

Ce système de référencement, encouragé et recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est appliqué principalement aux médicaments brevetés.

Si des affirmations prétendent effectivement que le modèle de l'IRP a été établi afin de réduire les prix des médicaments, il s'agit en fait de parvenir à une tarification plus juste, plus appropriée et plus équitable et par définition adaptée à la situation du pays et de son système de santé.

De nombreux avantages et inconvénients entourent cette méthode de référencement tels que :

- La simplicité d'utilisation du système d'IRP comparé par exemple à une évaluation économique.
- La possibilité de comparer au niveau international les prix et d'établir facilement des modèles de comparaison
- La principale limite étant que l'information concernant les prix n'est pas toujours disponible ainsi que les accords confidentiels passés entre les industries et les systèmes de santé ne sont évidemment pas reflétés
- Des effets négatifs peuvent apparaître selon l'état d'esprit du système de santé, selon le choix des pays utilisés pour constituer le modèle d'IRP et peuvent entraîner des retards ou l'annulation de la distribution des nouveaux médicaments dans les pays « à bas prix », ce qui est fréquent par exemple entre les États-Unis aux prix libres et très élevés et la France qui, par sa politique de négociation des médicaments et d'intégration dans les politiques de référencement des prix, est régulièrement victime de ce phénomène malgré la taille de son marché.³⁹

La raison pour laquelle la France est « crainte » également par les industries pharmaceutiques au niveau du prix et de l'accès sur le marché est due au fait qu'en plus de pratiquer des « prix bas » au niveau européen, la France est le pays le plus référencé d'Europe avec 19 pays observant sa politique de prix selon les données de la Commission Européenne. Cette combinaison de risques a obligé la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM) à demander à la France que les autorités du système de santé s'assurent que les prix pratiqués dans l'Hexagone n'entraînent pas d'impacts négatifs dans les prix des médicaments dans les autres pays utilisant le système d'IRP.

³⁹ Organisation Mondiale de la Santé. Directive de l'OMS sur les politiques de prix des médicaments par les pays membres. Recommandations pour l'utilisation des prix de référence externe ; 2015. p. 13-16

En revanche, si la France a choisi de référencer uniquement l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne, c'est parce que ce choix a été défini par la proximité géographique de ces quatre pays et pour leur comparabilité économique (en particulier au niveau du PNB par habitant et la démographie).

Aux Etats-Unis, il n'y a en revanche pas de système d'IRP, puisque le prix des médicaments n'est pas contrôlé par le gouvernement fédéral. En revanche, le prix des médicaments aux Etats-Unis est référencé par le Canada, le Japon et la Corée du Sud. Les Etats-Unis n'ont que très peu d'influence dans le système de référencement au niveau mondial car la politique de prix libres permet aux industries de fixer des prix très supérieurs à la totalité des autres pays du globe et donc n'impacte pas négativement les prix dans les quatre pays qui les référencent.

2.2.3.2- Exemple d'application de cette stratégie avec le traitement de l'hépatite C (Solvadi®, Gilead)

L'industrie pharmaceutique américaine Gilead Sciences, avant le lancement du traitement de l'hépatite C, était reconnue comme le plus grand producteur de médicaments contre le VIH. On a constaté que la stratégie de *tiered-pricing* que l'on a décrite au début du chapitre a commencé à apparaître et à être progressivement appliquée. Cette société a racheté, dans le cadre d'une acquisition, une entreprise de biotechnologie innovante appelée Pharmasset Inc pour 11 milliards de dollars, spécialisée dans le traitement de l'hépatite C.⁴⁰

Deux années plus tard en 2013, Gilead souhaite mettre en place une stratégie de *tiered-pricing* afin que son traitement contre l'hépatite C appelé Solvadi® (Sofosbuvir), puisse être accessible dans de nombreux pays à revenus bas et moyens, en priorité ceux qui ont la prévalence de la maladie la plus élevée. Gilead a même décidé d'offrir le traitement à certains de ces pays qui font face à des contraintes budgétaires importantes.

⁴⁰ Reuters. Gilead parie 11 milliards de dollars sur l'hépatite dans l'acquisition de Pharmasset; 2011. [En ligne]. 2011 [cite le 24 Juin 2017]. Disponible: <https://www.reuters.com/article/us-gilead-pharmasset/gilead-bets-11-billion-on-hepatitis-in-pharmasset-deal-idUSTRE7AK0XU20111121>

De ce fait, les prix du Solvadi® varient pour 12 semaines de traitement de 84,000 dollars pour les Etats-Unis à 840 dollars pour l'Inde et le Brésil selon les données de la société. Le coût de production s'élevant entre 68 et 136 dollars pour cette durée de traitement.

Cette politique de prix est justifiée selon Gilead car il s'agit d'un traitement révolutionnaire qui cible une grande proportion de patients et par les économies d'échelle réalisées grâce à ce médicament, dont le traitement coûte jusqu'à 115,000 dollars aux Etats-Unis contre 200,000 dollars avec les anciens traitements.

En réalité dans les pays développés, le Solvadi® a attiré les foudres de nombreux systèmes de santé, que les payeurs soit publics ou privés dû au prix très élevés auxquels ils sont soumis. L'Assurance Maladie en France l'a commenté ainsi « Les exigences de prix de Gilead sont ceux d'un médicament orphelin pour une indication qui n'est pas orpheline ». De ce fait, constatant les « bas prix » pratiqués dans les pays en voie développement, les pays développés ont cherché à réduire le prix du Solvadi® de manière arbitraire, et même les Etats-Unis ont critiqué le prix très élevé du médicament.

Cela démontre les limites de cette stratégie car il semble très difficile publiquement de promouvoir l'accès des médicaments très coûteux aux pays en voie de développement et de rembourser son investissement en R&D et en acquisitions d'entreprises à l'aide des pays développés. Quand une maladie est présente dans les marchés développés et émergents, il est difficile de privilégier l'un des marchés sous peine d'être accusé de mettre un prix trop élevé aux pays en voie de développement ou de les subventionner à l'aide de prix très élevés dans les pays développés. Seule une évolution de cette stratégie pourra permettre de résoudre cette dualité ainsi que l'ensemble des risques inhérents à cette stratégie.

2.2.3.3- Evolutions possibles de la stratégie de tarification différenciée

Suite au scandale lié au traitement de l'hépatite C par Gilead (Sofosbuvir) et aux débats qui ont suivi, des évolutions pourraient être apportées dans cette stratégie de *tiered-pricing*, qui profiteraient à la fois à l'industrie, aux systèmes de santé ainsi qu'à un grand nombre de patients :

- La mise en place d'une politique globale structurée afin de réguler ou de mettre fin au référencement des prix à l'international et tout autre type de référencement opportuniste. Des organisations réputées comme l'OMS pourraient appuyer la mise en place d'un tel cadre.
- Si les problèmes liés aux marchés parallèles sont considérés comme gérables par les industries, des changements au niveau de la législation d'import/export associés à une application systématique de la stratégie de TP pourraient améliorer la circulation des médicaments à travers les frontières.
- Une alternative serait de constituer une liste mondiale unique et confidentielle où l'ensemble des données permettant d'adapter la tarification d'un médicament s'y trouveraient. Cette liste serait développée et administrée avec des organisations telles que l'OMS.

2.3 -La question de l'accès au marché du médicament en France et aux Etats-Unis

La question de l'accès aux médicaments essentiels se pose à l'Organisation Mondiale de la Santé pour la première fois en 2001, et l'assemblée mondiale de la Santé, se réunissant une fois par an sous l'égide de l'OMS, a adopté la résolution 54.11 qui exige au Directeur Général de mettre en place des systèmes de contrôle et d'information en ce qui concerne les prix mondiaux des différents médicaments.

Si cette résolution concerne en tout premier lieu les pays aux revenus faibles et moyens, il faut comprendre que les pays développés tels que la France et les Etats-Unis sont également concernés bien que de manière plus modérée.

Pour les pays développés, les points faibles sont différents selon les pays mais le problème de base réside dans le manque de capacités techniques pour l'analyse et l'interprétation entre les prix et les politiques locales d'assurances santé, ainsi qu'à une réponse tardive face à des prix élevés ou des changements de prix inattendus. On peut citer pour la France et les Etats-Unis un exemple illustratif pour chacun d'entre eux selon certains éléments dont on a discuté dans les chapitres précédents :

- En France, la fixation des prix et du remboursement est un processus fastidieux et craint par les industries pharmaceutiques, ce qui retarde sa mise sur le

marché et prive l'ensemble de la population d'un médicament pouvant être essentiel.

- Aux Etats-Unis, 44 millions de personnes n'ont pas eu d'assurance santé avant 2014 selon le *Census Bureau*, année de l'entrée en vigueur de l'*Obamacare*, soit la réforme phare de l'ancien président Obama visant à garantir une couverture médicale universelle. Avant cette date, les étasuniens qui ne sont pas éligibles à *Medicare*, *Medicaid* ou autre programme public, généralement de la classe moyenne pauvre, ne pouvaient en aucun cas s'offrir des traitements onéreux, et devaient donc soit ne pas se soigner, soit s'endetter pour cela. Pour cette catégorie d'étasuniens, il s'agirait selon l'OMS d'une situation analogue à 90% de la population des pays en voie de développement.⁴¹

La question de l'accès au médicament est effectivement principalement liée tout d'abord aux facteurs économiques, sociaux et politiques ainsi que de la disponibilité des produits pharmaceutiques. Du fait de la prépondérance du facteur du prix des médicaments, dès le début des années 2000 les industries pharmaceutiques sont attaquées sur l'enjeu éthique de l'inégalité d'accès aux médicaments. Mais en réalité, l'industrie pharmaceutique, secteur très largement privatisé, si elle a un impératif de profits et de chiffre d'affaires, elle a également un rôle de santé publique qui peut sembler paradoxal et une responsabilité sociale à l'égard de toutes les populations, à savoir de mettre en place des produits innovants face aux maladies, à la souffrance afin d'améliorer la qualité de vie. L'industrie pharmaceutique et même le prix des médicaments ne sont pas les seuls coupables de cet état de fait, y compris en France et aux Etats-Unis.⁴²

Nous allons voir dans cette sous-partie que certains acteurs du système de santé, que ce soient les intermédiaires entre le producteur, l'industrie pharmaceutique, et le consommateur, les patients peuvent avoir une influence néfaste, directement ou indirectement lié aux prix des médicaments. La comparaison entre la situation en France et celle des Etats-Unis diffère car l'industrie pharmaceutique doit faire face à des réglementations, des administrations, des assurances, des médias différents d'un pays à l'autre qui contraignent l'industrie pharmaceutique à définir une stratégie

⁴¹ Organisation Mondiale de la Santé. Directive de l'OMS sur les politiques de prix des médicaments par les pays membres. Introduction. 2015 ; p 1-2

⁴² Gateaux V, Heitz J. L'accès aux médicaments : un défi pour l'industrie pharmaceutique. Introduction. 2008 ; p 3-4

d'accès au marché particulière, voire à craindre la réaction des systèmes de santé. Le brevet d'un médicament donné a aussi une très grande valeur stratégique et est partie intégrante de tout positionnement stratégique de l'industrie pharmaceutique.

Un facteur essentiel provient d'attitudes culturelles ancrées chez les patients, qui peuvent être différentes entre patients français et étasuniens à savoir la volonté des patients à recevoir des soins, à accepter le fait d'être malade ou à essayer d'éviter les traitements médicamenteux, de préférer des méthodes alternatives ou de respecter la compliance de son traitement, c'est-à-dire de suivre le traitement préconisé par le médecin à la lettre. Certains patients agissent également selon l'opinion et l'information que le patient a de sa propre couverture santé, de facteurs sociodémographiques (ethnie, urbain/rural, âge etc.) ou de tout type de discrimination ressentie au sein de la société.⁴³

Si ce facteur est important et devrait être considéré tout au long de cette sous-partie voire également pendant les cas pratiques, nous ne détaillerons pas davantage cette partie liée au comportement des patients et nous nous focaliserons sur la relation entretenue entre l'industrie pharmaceutique et l'ensemble des acteurs des systèmes de santé français et étasunien sur ce sujet bien spécifique.

2.3.1 – Les obstacles à franchir pour l'accès au marché en France pour les industries pharmaceutiques

La France est historiquement un pays avec des prix du médicament relativement bon marché parmi les pays développés et le pays le plus référencé pour les politiques de prix des autres pays européens et mondiaux comme nous avons pu le voir précédemment.

Si l'on peut penser que ce prix bas permettrait un meilleur accès au médicament en France, il s'avère au contraire un obstacle car les industries pharmaceutiques « craignent » cet état de fait et retardent souvent le lancement de leurs médicaments sur le marché français.

⁴³ Département étasunien de la Santé et des Services Humains. Déterminants de l'utilisation des soins de santé. 2004 ; p 6

En effet, à cause du système de référencement des prix entre pays européens et face aux négociations difficiles avec le CEPS en France, les industries pharmaceutiques ont des craintes et sont obligés de mettre en place des stratégies de lancement des médicaments de manière séquentielle pour retarder ou éviter de lancement des médicaments à un prix jugé trop bas dans un pays référencé par d'autres. En Belgique comme en France, les industries pharmaceutiques retardent systématiquement la négociation du prix des médicaments car ces deux pays fixent des prix dans la moyenne basse de l'Europe, ce qui affecte négativement le prix dans les autres pays.

Du point de vue de la rentabilité des industries pharmaceutiques, ceux-ci considèrent que retarder voire tout simplement éviter la mise sur le marché d'un médicament dans un pays aux prix moins élevés et fortement référencé permettait d'éviter des coupes de prix dans des pays aux prix plus élevés et assure un meilleur profit au producteur y compris à long terme.

S'il demeure difficile d'estimer précisément à quel point cette stratégie de lancement séquentielle affecte les pays à relativement bas prix comme la France, cela constitue un obstacle majeur pour l'accès au marché des médicaments. Seul le marché parallèle avec des pays jugés plus tolérants avec le prix des médicaments, notamment l'Allemagne ou le Royaume-Uni, peut permettre à un patient français de bénéficier d'un traitement déjà sur le marché dans cette catégorie de pays.

Pour contrer ce phénomène, la HAS en France a dû créer un système complexe de rabais allant jusqu'à plus de 20% du prix du médicament et de prix nets confidentiels afin de conserver l'accès à un prix raisonnable aux médicaments pour ses patients. Ce système est censé encourager les industries pharmaceutiques à accéder à sa patientèle plus rapidement, ce qui représente toujours l'un des marchés les plus attractifs en termes de profits pour les industries pharmaceutiques. Seul le prix public d'un médicament peut être référencé, en autorisant un prix public plus élevé que le prix net réellement payé par le système de santé français, l'impact des référencements par les autres pays est diminué et permet de rassurer les industries pharmaceutiques dans leur positionnement stratégique vis-à-vis du marché français.⁴⁴

⁴⁴ Commission Européenne. Fixation des prix par référencement externe des produits de santé: considérations basés sur des modèles de simulation pour la coordination transfrontalière. Discussion. 2014 ; p 100 - 106

Une fois qu'une société consent à mettre sur le marché un médicament en France, elle doit faire face à un deuxième obstacle majeur, qui est de parvenir à fixer le prix, obtenir un remboursement et par conséquent accéder à l'Assurance Maladie.

En France, la contrainte économique, la réduction relative des ressources financières et l'évaluation scientifique des médicaments ralentissent nettement la mise sur le marché des médicaments. En effet la HAS réclame tout d'abord des études multicritères, très coûteuses, portant sur :

- L'exactitude d'emploi, c'est-à-dire le respect des indications du médicament, la posologie, les volumes, les résultats de la pharmacovigilance et de la publicité de ce produit.
- Les registres de consommations
- Les études d'évaluation post-commercialisation

Ces études, si elles sont nécessaires pour valider le bon usage du médicament et d'approvisionner correctement le marché potentiel de ce dernier, sont ensuite très souvent utilisées par le CEPS pour baisser les prix ou obtenir des rabais ce qui irrite fortement les industries pharmaceutiques.

Parfois la situation est inversée pour les médicaments onéreux comme le traitement contre l'hépatite C, le Solvadi® que l'on a étudié quelques pages plus haut, ce sont les organismes payeurs tels que la Sécurité Sociale ou l'Assurance Maladie qui critiquent ouvertement le prix du médicament jugé trop élevé.

De plus en plus dénoncé et contesté, ce système d'évaluation et de tarification des médicaments, très administratif et dominé par les prises de précautions retarde voire paralyse la prise de décision, ce qui impacte négativement à tous les niveaux l'accès au marché du médicament en France.

Cependant, une fois ces deux obstacles franchis et l'acceptation générale d'un prix, d'un volume de patients, d'un remboursement et donc du budget donné pour un médicament définitivement acquis, une confiance s'établit durablement entre l'industrie pharmaceutique, les organismes payeurs et les patients.

En effet :

- L'industriel est assuré d'être financé correctement pour son médicament et améliore son image vis-à-vis des patients, car la publicité directe au patient pour un médicament à prescrire est interdite en France.
- L'organisme payeur, comme la Sécurité Sociale, l'Assurance Maladie et autres mutuelles et complémentaires santé peut maîtriser son budget et bénéficier de rabais.
- Le patient n'a pas besoin de verser des cotisations sociales trop importantes et accepte de les payer car il considère cet investissement comme juste et utile pour lui-même.⁴⁵

Si en France la commercialisation du médicament en elle-même est relativement peu problématique lorsque le consensus général entre les différentes parties est enfin établi, il n'en est pas de même aux Etats-Unis où les principales difficultés apparaissent surtout à ce moment précis.

2.3.2 – Les difficultés à gérer pour l'accès au marché aux Etats-Unis pour les industries pharmaceutiques

Les Etats-Unis échappent en grande partie à des obstacles administratifs tels que décrits dans le chapitre précédent avec l'absence virtuelle de référencement des prix de ses médicaments et d'une fixation des prix du médicament tout à fait libre, ou du moins ne nécessite pas de rentrer dans un processus administratif aussi complexe.

L'approche des organismes payeurs aux Etats-Unis, contrairement à la France et aux autres pays développés, n'est pas de discuter les prix des médicaments eux-mêmes, ni même de demander des comptes sur les conditions d'utilisation à cause de la fragmentation du secteur de l'assurance santé. En effet, dans ce cas, la maîtrise des dépenses dépend plutôt d'une meilleure gestion de l'utilisation.

Les difficultés commencent lorsque les Etats-Unis comme la France font face à une croissance exponentielle des dépenses de santé. Les assureurs privés ont

⁴⁵ Lhoste F. Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix. Introduction : Prix, valeur(s) et confiance. 2012 ; p 68 - 70

commencé tout d'abord à faire pression sur les médecins pour qu'ils modèrent leurs honoraires, sans grand succès.

Ce n'est que lorsque l'assureur public Medicare a décidé de limiter le remboursement à 106% du prix moyen de vente constaté, appelé en anglais *Average Sale Price (ASP)*, suivi par un grand nombre d'assureurs privés, qui commence à impacter l'industrie pharmaceutique car si les médecins se mettent à prescrire les médicaments les plus onéreux pour être mieux remboursés, les centres de soins tels que les cliniques et les hôpitaux tentent de négocier les remboursements avec les assureurs mais aussi directement lors des achats de médicaments chez les industries pharmaceutiques.

De plus, les assurances santé aux Etats-Unis tendent à laisser aux patients une partie des coûts pour les médicaments onéreux jusqu'à un plafond annuel de franchise. Il s'agit d'une difficulté plus importante pour les industries pharmaceutiques car contraintes d'adopter des stratégies pour réduire le coût des médicaments impactant directement le patient ce qui diminue de fait les prix et donc la rentabilité du médicament. L'industrie pharmaceutique a une bonne image aux Etats-Unis en exploitant cette amertume entre les patients et les assureurs santé sur le plan financier.

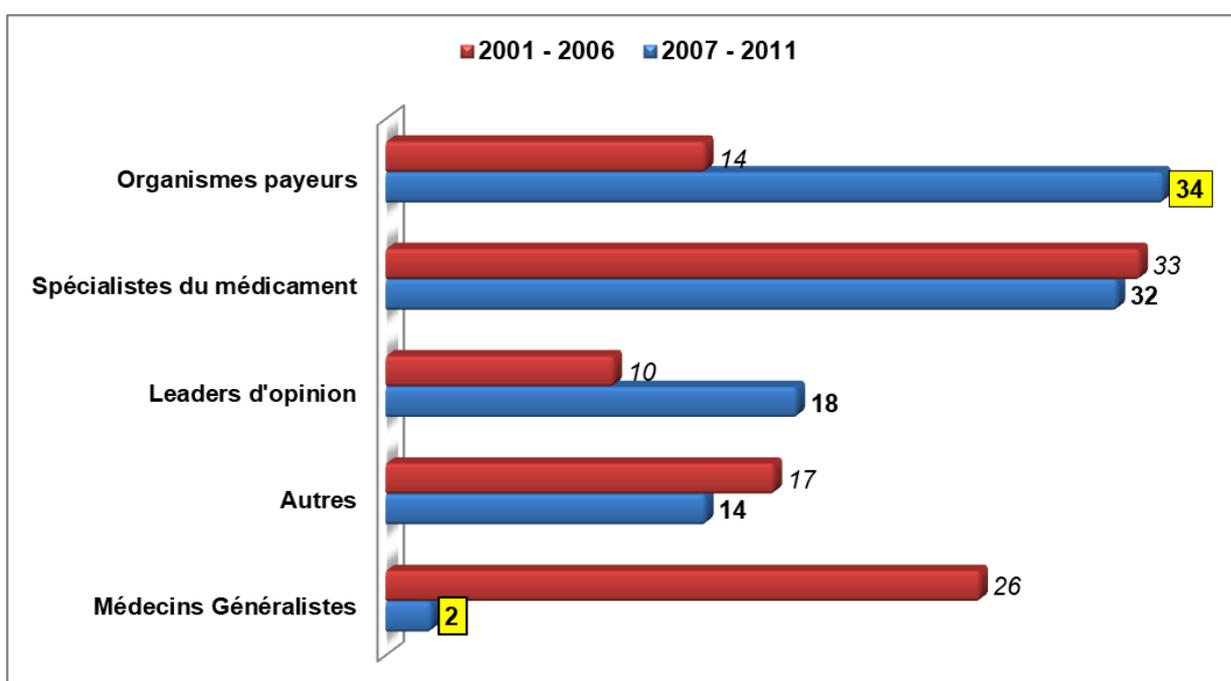
Finalement, de nouvelles stratégies émergent du côté des assureurs dans les années 2000, comme la conception de parcours de soins sous forme de protocoles, qui permettrait d'optimiser l'utilisation du médicament, ce qui rappelle les analyses scientifiques menées en France et impacte directement le volume de médicaments prescrits. Cette stratégie est mise en place pour garantir une utilisation du médicament la plus efficace possible et la moins inflationniste en termes de coûts pour les organismes payeurs et donc pose de nouvelles difficultés aux industries pharmaceutiques.⁴⁶

De ce fait, au début des années 2010, on a pu se rendre compte que tout au long des années 2000 de l'accroissement de l'influence des organismes payeurs composés des assureurs santé privés et des programmes publics aux Etats-Unis, alors que celle des médecins généralistes s'est dissoute dans le même temps, malgré la communication très forte qu'entretient les industries pharmaceutiques avec eux aux Etats-Unis comme en France et ailleurs dans le monde, à l'aide de moyens financiers

⁴⁶ Robinson J. Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix. L'évolution des stratégies des assureurs pour gérer les médicaments aux Etats-Unis. 2012 ; p 70 - 72

et humains colossaux. Cette situation dans laquelle le jugement de l'efficacité des coûts est de plus en plus sévère fait que les nouveaux médicaments ne peuvent plus automatiquement donner de meilleurs résultats que des médicaments équivalents moins chers dans le passé. La rationalité économique et le fait que tout l'environnement des soins de santé doit gérer des contraintes budgétaires de plus en plus fortes finissent par affecter les médicaments les plus coûteux, et si ceux-ci ne présentent pas de véritable intérêt médical, les assureurs santé et surtout les programmes publics s'en détournent de plus en plus.

Figure 7 : Evolution de l'influence des acteurs du système de santé dans la stratégie de l'industrie pharmaceutique selon 236 industriels dans les années 2000 aux Etats-Unis, en % selon une étude de la société de conseils Deloitte.⁴⁷



Au niveau de l'information du médicament de l'industrie pharmaceutique vers les patients, elle est également génératrice d'inégalités dans l'accès au marché, strictement réglementée en France et aux Etats-Unis dans le passé, qui ne doivent communiquer directement qu'aux médecins, en particulier les généralistes. Cet obstacle a été en partie aboli aux Etats-Unis quand la FDA changea radicalement sa politique de publicité et d'information aux patients en 1997, en autorisant l'accès aux médias tels que la radio et la télévision. Cela a permis à l'industrie pharmaceutique d'avoir de nouvelles opportunités stratégiques vis-à-vis des patients, d'influencer grâce aux volontés des patients les organismes payeurs, ce qui sera abondamment exploité

⁴⁷ McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Une augmentation du contrôle des coûts ET de l'efficacité comparée. 2013 ; p 5 - 6

par l'industrie pharmaceutique et copié en France pour les médicaments sans prescription obligatoire.⁴⁸

Le marché du médicament aux Etats-Unis est donc dépourvu pour le moment d'obstacles potentiellement paralysants tels qu'en France. Cependant, le tabou de discuter de la valeur du médicament, comme la question du prix, n'est toujours pas franchi dans les faits, même si il a été dénoncé pendant la campagne présidentielle et en tout début de mandat par le nouveau Président américain Donald Trump, souhaitant réduire drastiquement le prix des médicaments et donc d'impacter très fortement les industries pharmaceutiques.

En réalité, des annonces faites par le Président en Juin 2017 vont plutôt dans un accord avec les industries pharmaceutiques vers une baisse des prix à long terme du médicament contre une baisse de certaines exigences réglementaires, en particulier sur l'un des points d'inquiétudes les plus importants de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit de la question de la propriété intellectuelle des entreprises du médicament, autrement dit le brevet du médicament, un point absolument crucial dans le positionnement stratégique des industries pharmaceutiques mondiales.⁴⁹

2.3.3 – L'importance du brevet du médicament dans le positionnement stratégique de l'industrie pharmaceutique

Depuis les années 80, les systèmes de santé en France comme aux Etats-Unis ont mis en place le système des brevets qui donne aux entreprises pharmaceutiques un monopole sur le principe actif du médicament pour une durée de 20 ans à partir de la découverte de la molécule, tout en favorisant les médicaments génériques, qui peuvent « copier » la molécule et la revendre à un prix souvent largement inférieur, et permettre aux systèmes de santé de faire d'importantes économies d'échelle.

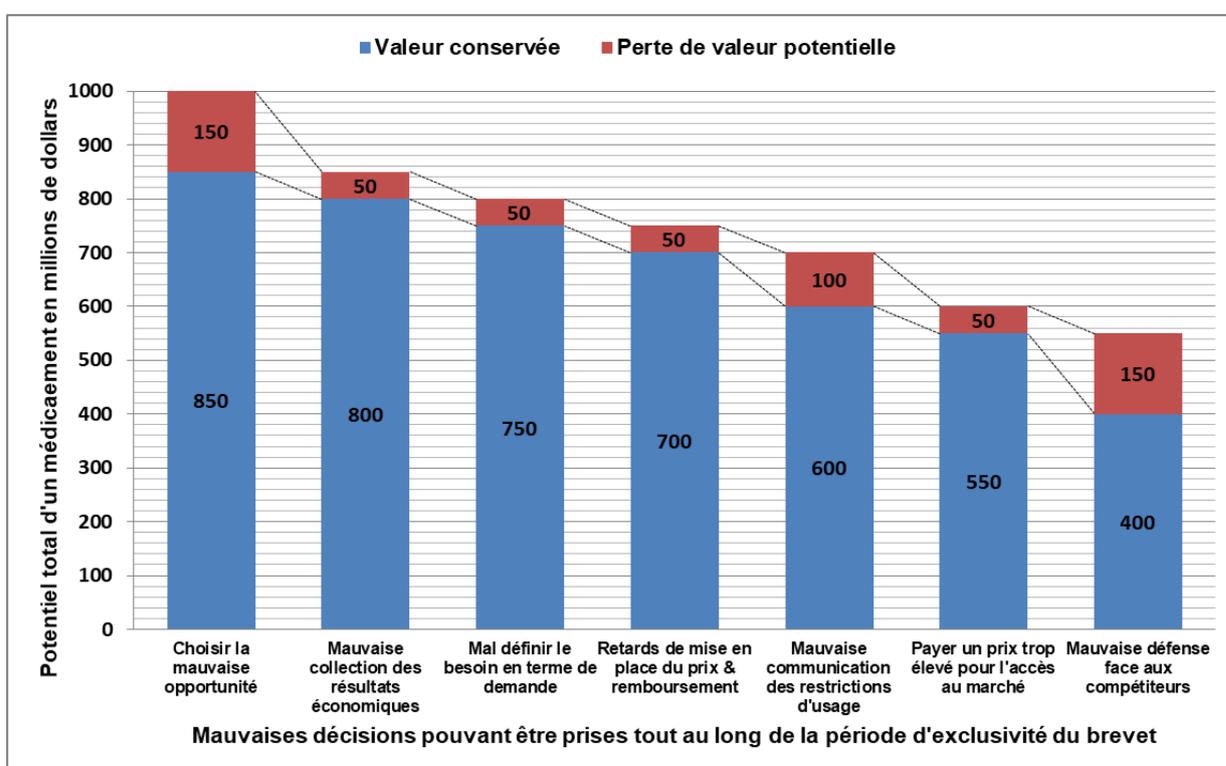
Les conséquences de la création de ce système de brevets, et surtout des conséquences de la perte de ces brevets sont considérables, car les industries

⁴⁸ McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Un précédent pour le changement chez les Big Pharma. 2013 ; p 12

⁴⁹ Paillé J. Trump devrait finalement avantager l'industrie pharmaceutique avant de baisser les prix des médicaments; 2017. [En ligne]. 2017 [cite le 17 Décembre 2017]. Disponible: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/trump-devrait-finalement-avantager-l-industrie-pharmaceutique-avant-de-baisser-les-prix-des-medicaments-741201.html>

pharmaceutiques ont dû transformer toutes les méthodes de R&D afin de profiter d'une période de commercialisation suffisante pour rentabiliser le médicament avant l'expiration du brevet et l'invasion du marché par les génériques. De ce fait, toutes les étapes du développement du médicament sont désormais passées au peigne fin afin d'optimiser cette période d'exclusivité face aux génériques et si possible à la contourner voire exploiter la législation des brevets, dont AstraZeneca sera pionnière dans ce domaine comme on pourra le voir dans les cas pratiques de la partie suivante.⁵⁰

Figure 8 : Pertes de valeurs potentielles d'un médicament breveté selon les décisions prises tout au long du développement du médicament (échelle de valeurs en dollars uniquement illustratives) définies par la société de conseil Deloitte ⁵¹



Pour résumer, le positionnement stratégique de l'industrie pharmaceutique pour n'importe quel médicament doit considérer non seulement le prix et l'accès au marché du médicament, mais aussi être réfléchi très en amont tout au long de la vie du médicament, des essais cliniques jusqu'au lancement du médicament et pendant toute la durée de la commercialisation. De nombreux essais et modèles doivent être conçus et effectués non seulement au niveau clinique mais aussi économique, en particulier

⁵⁰ Abecassis P. Coutinet N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. Un environnement économique en total bouleversement. 2008 ; p 112 - 122

⁵¹ McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Le coût de l'inaction. 2013 ; p 7 - 8

dans les pays jugés importants au niveau des perspectives de vente et de remboursement, dont les Etats-Unis et la France, qui sont particulièrement surveillés du fait de leur positionnement à chaque extrémité des catégories de système de santé sur leur manière de gérer la commercialisation des médicaments au sein des pays développés.

Selon les consultants en stratégie tels que Deloitte et en parfait accord avec l'environnement et les conditions de prix, d'accès au marché, de commercialisation et face au compte à rebours que représente le brevet du médicament que l'on a pu décrire durant tout l'ensemble des deux premières parties de cette thèse, un positionnement stratégique méthodique comporte six décisions capitales pour gérer cet environnement de plus en plus complexe:

1. Les décisions portant sur la valeur économique du médicament doivent être prises très tôt dans le développement du médicament, dès la phase clinique.
2. Les propositions de prix et de valeur en général doivent être construites de manière quantitative à l'aide des données cliniques collectées durant les essais cliniques.
3. La stratégie face aux organismes payeurs et à l'accès au marché du médicament doit être conçue avec rigueur comme dans une stratégie commerciale traditionnelle, en particulier en mettant l'accent sur l'offre face à la demande et sur les facteurs qui valorisent un médicament.
4. Les entreprises doivent comprendre le mécanisme des prises de décision des organismes payeurs et s'adapter aux critères et aux compétences exigés.
5. La stratégie d'accès au marché doit être intégrée avec tous les autres aspects de commercialisation, notamment le marketing qui comprend la publicité du médicament, ainsi que les stratégies de vente.
6. La structure organisationnelle doit intégrer l'accès au marché avec un développement stratégique basé sur la collaboration avec tous les acteurs du système de santé.⁵²

Ainsi, dans la prochaine partie, nous allons pouvoir étudier avec toutes les clefs nécessaires comment la société AstraZeneca, à travers trois médicaments différents, est parvenue à obtenir des résultats significatifs, qu'ils soient positifs ou négatifs et de discuter de ces résultats afin de comprendre comment ce positionnement stratégique

⁵² McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Transformation organisationnelle : élever l'accès au marché. 2013 ; p 9 - 11
Ronan BIGUEUR

général à travers ces méthodes face à la concurrence et aux systèmes de santé se concrétise en situation réelle, ainsi que les leçons que l'on peut tirer du résultat de ses positionnements stratégiques.

Partie 3 :

Exemples d'application des stratégies de prix et d'accès au marché d'AstraZeneca en France et aux Etats-Unis à l'aide de cas pratiques sur trois de ses médicaments : Crestor®, Inexium® et Tagrisso®

Dans cette partie, nous allons étudier le lancement par la société anglo-suédoise AstraZeneca de trois médicaments distincts que sont :

- Crestor® dont la substance active se nomme Rosuvastatine
- L'Inexium® dont la substance active se nomme Esoméprazole
- Tagrisso® dont la substance active se nomme Osimertinib

Différents enseignements et leçons peuvent être appris à l'aide de l'étude des résultats donnés par le lancement de ces trois médicaments:

- Le cas du Crestor® permettra de présenter un cas classique de stratégie de prix et d'accès au marché d'un médicament appelé *blockbuster* de la fin des années 90 aux années 2010, ce mot anglais désigne un médicament connu, diffusé mondialement et dont le chiffre d'affaires dépasse le milliard de dollars par une industrie pharmaceutique en concurrence avec ses pairs.
- La description du cas de l'Inexium® permettra également de mettre en lumière les interactions et les visions stratégiques d'une industrie pharmaceutique classique dite *pure-player*, menacée par des concurrents tels que les industries du générique et focalisée sur le médicament breveté appelé princeps, en interaction avec les systèmes de santé français et étasunien et sur la marche de manœuvre dont elle dispose vis-à-vis d'eux. Ce lancement a eu lieu dans les années 2000.
- En revanche dans un contexte différent, le cas de Tagrisso® révélera davantage comment un nouveau médicament de nos jours doit être positionné afin d'être accepté par les systèmes de santé à un prix très élevé ainsi que la gestion du problème du prix des médicaments et de leur accès au marché. Ce médicament très récent est en cours de lancement seulement depuis 2015 et pourrait devenir un des médicaments phares d'AstraZeneca durant les quinze prochaines années.

Pour commencer, AstraZeneca est une des plus grandes industries pharmaceutiques mondiales, issue d'une fusion entre la société suédoise Astra et la société britannique Zeneca qui se produisit en 1999. Astra était une entreprise pharmaceutique traditionnelle et Zeneca était une entreprise davantage liée aux biotechnologies. La société AstraZeneca dispose d'une base scientifique importante et d'un réseau de production et de commercialisation étendu pour proposer aux patients des médicaments innovants et efficaces. L'entreprise se concentre sur sept

aires thérapeutiques : l'anesthésie et le contrôle de la douleur, le système cardiovasculaire, le système central nerveux (SNC), le système gastro-intestinal (dont l'Inexium® fait partie), l'infectiologie, l'oncologie (dont fait partie Tagrisso®) et enfin le système respiratoire.⁵³

Elle jouit d'une présence considérable en France avec près de 1.400 collaborateurs, un siège social à Paris-la Défense et deux sites de production situés à Reims et à Dunkerque.⁵⁴ Aux Etats-Unis, AstraZeneca y est également très présente. Le siège social se situe à Wilmington dans l'Etat du Delaware sur la Côte Est des Etats-Unis. AstraZeneca dispose également d'un grand site de recherche à Gaithersburg dans l'Etat de Maryland près de la capitale des Etats-Unis Washington qui compte à lui seul 3.500 employés et d'un grand centre de production à Frederick également dans l'Etat de Maryland qui compte 700 employés.⁵⁵ D'autres centres de taille plus modeste sont présents aux Etats-Unis à Boston, à San Francisco, à Philadelphie. Il faut préciser également qu'un grand centre d'opérations orienté biotechnologies doit également ouvrir ses portes toute fin 2017 à Boulder dans l'Etat du Colorado au centre des Etats-Unis.⁵⁶

C'est pourquoi l'étude de la société AstraZeneca, ni française ni étasunienne mais très présente dans les deux pays, est non seulement valide mais garantit une certaine neutralité en termes de loyauté nationale, de stratégie d'entreprise et de protectionnisme en comparant les deux pays.

Crestor® est un médicament commercialisé depuis 2003 sous forme de comprimés pelliculés en tant qu'hypolipémiant. Son principe actif se nomme rosuvastatine, de la famille des statines, il est de ce fait utilisé afin d'abaisser les taux de cholestérol et de triglycérides en circulation dans le sang. Il a également une fonction protectrice en diminuant le risque de mortalité et d'incidents cardio-vasculaires tels que les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC). La

⁵³ Directoire International des histoires des entreprises, Vol. 50. St. James Press. Histoire d'AstraZeneca. 2003 [En ligne]. 2003 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <http://www.fundinguniverse.com/company-histories/astrazeneca-plc-history/>

⁵⁴ AstraZeneca France. Notre Société. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <https://www.astrazeneca.fr/notre-societe/astrazeneca-france.html>

⁵⁵ Site Global d'AstraZeneca. AstraZeneca à Gaithersburg. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <https://www.astrazeneca.com/our-science/gaithersburg.html>

⁵⁶ AstraZeneca Etats-Unis. Nos bâtiments. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <https://careers.astrazeneca.com/locations/united-states>

rosuvastatine, comme toutes les autres statines, est utilisée en complément et non en remplacement d'un régime de vie adapté dans le traitement des excès de cholestérol, qu'elle soit en association ou non avec un excès de triglycérides, lorsque le régime alimentaire et autres mesures hygiéno-diététiques comme l'exercice physique ou la perte de poids demeurent insuffisants pour corriger ces excès de lipides. Autrement, Crestor® peut être utilisé hors de ce cadre dans sa fonction protectrice seule décrite ci-dessus.⁵⁷

L'Inexium® quant à lui est un médicament commercialisé depuis 2000 sous forme de comprimés oraux gastro résistants qui appartient à la famille des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Son principe actif, l'ésoméprazole, permet de ce fait de diminuer la sécrétion des acides gastriques et combat les troubles liés à l'acidité de l'estomac de manière prolongée. L'ésoméprazole est utilisé pour traiter principalement l'ulcère de l'estomac et du duodénum, la partie de l'intestin se situant directement à la sortie de l'estomac, et les symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) ainsi que ses conséquences tels que les inflammations de l'œsophage. Il est généralement associé au sein des schémas de traitement contre *Helicobacter Pylori*, une bactérie pathogène très fréquemment responsable d'ulcères gastroduodénaux.⁵⁸

L'Inexium® a un lien direct avec le Mopral® (France) et le Prilosec® (Etats-Unis), dont le principe actif est l'oméprazole, qui est son isomère, également produit et commercialisé depuis 1987 par AstraZeneca (par Astra seule avant la fusion en 1999) sous ses différentes dénominations. Ce lien a une importance très particulière pour la société que nous étudierons de manière plus approfondie dans le cas pratique correspondant à l'Inexium®.

Il faut savoir que le Crestor®, l'Inexium® et le Mopral® sont toutes les trois appelés des *blockbusters*, car ces médicaments ont tous les trois été vendus en masse, ont généré au moins 1 milliard de dollars de chiffres d'affaires et sont reconnus comme des médicaments emblématiques de leur fabricant, Astra pour le Mopral® puis AstraZeneca pour les trois produits depuis la fusion d'Astra avec Zeneca en 1999.

⁵⁷ Eureka Santé par Vidal. Crestor – Hypolipémiant. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 11 décembre 2017]. Disponible: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1496-CRESTOR.html>

⁵⁸ Eureka Santé par Vidal. Inexium – Anti sécrétoire gastrique. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 21 Octobre 2017]. Disponible: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp746-INEXIUM.html>

Tagrisso® en revanche est un médicament commercialisé depuis 2015 sous forme de comprimés pelliculés qui est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation du gène EGFR T790M, responsable d'environ 80% de l'ensemble des cancers du poumon et lié au tabagisme dans 90% des cas selon un article du Vidal. Son principe actif, l'osimertinib est une nouvelle substance de la classe des inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK). Le principe actif agit donc sur les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) afin de limiter la prolifération de cellules cancéreuses, y compris si celui-ci a subi la mutation du gène EGFR T790M qui entraîne la résistance aux autres traitements alternatifs qui ne peuvent contourner cette mutation.⁵⁹

3.1 – Avis des systèmes de santé français et étasunien sur Crestor®, Inexium® et Tagrisso®

Pour mieux comprendre la stratégie qu'AstraZeneca a du employer pour ses trois molécules, cette partie permettra de comprendre quel est le point de vue général des systèmes de santé français et étasunien envers elles.

- Pour la France, nous allons utiliser les conclusions de la Commission de Transparence (CT) de l'HAS, dont on a vu dans les chapitres précédents. La grande influence via ses recommandations sur les décisions du ministère de la Santé, sur le CEPS et sur l'Assurance Maladie.
- Pour les Etats-Unis, l'absence d'une commission similaire pour le prix et le remboursement des médicaments fait que seule la presse économique permettra d'illustrer avec une certaine neutralité la considération des deux molécules et leur intégration dans le système de santé étasunien. De ce fait les facteurs économiques sont particulièrement mis en avant dans l'analyse.

⁵⁹ Vidal par Paitraud D. Osimertinib (TAGRISSO): nouveau principe actif dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules . 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 21 Octobre 2017]. Disponible: https://www.vidal.fr/actualites/19520/osimertinib_tagrisso_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_bronchique_non_a_petites_cellules/

3.1.1 – Crestor® (Rosuvastatine)

En France, la commission de la transparence (CT) considère que les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent menacer la vie des patients. Si la CT a constaté l'efficacité du Crestor®, elle constate également qu'il existe des alternatives thérapeutiques à la fois non-médicamenteuses et médicamenteuses, y compris d'autres médicaments de la famille des statines. Le Service Médical Rendu ou SMR est considéré comme important malgré tout, même si des doutes persistent sur la toxicité rénale du médicament. Du côté de l'Amélioration du Service Médical Rendu ou ASMR, l'ASMR est à V car il ne s'agit pas d'une amélioration par rapport aux alternatives thérapeutiques. Crestor®, qui est considérée comme légèrement plus efficace que les autres statines malgré les inquiétudes sur sa potentielle toxicité rénale, est intégrée dans la stratégie thérapeutique comme médicament de deuxième intention en remplacement des autres statines si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints. Selon le Panel THALES de 2001, 3,7 millions de patients étaient traités par une statine et 15% d'entre eux n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques, soit un potentiel démographique de 550.000 patients en France, ce qui est loin d'être négligeable. Sans surprise, la CT a donné un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, valide le conditionnement et a proposé un taux de remboursement de 65%⁶⁰

De l'autre côté de l'Atlantique aux Etats-Unis, Crestor® doit se créer une place car le Lipitor® de l'industrie pharmaceutique Pfizer, dont le principe actif se nomme Atorvastatine est déjà bien installé sur le marché étasunien pour les affections traitées par Crestor®. AstraZeneca n'a pas d'autre choix que d'appliquer une stratégie de « grignotage » des parts de marché de Pfizer, en introduisant son médicament à un prix réduit par rapport au Lipitor®. Cela fonctionnera car les assurances santé étasuniennes finiront par recommander Crestor® à ses médecins et patients au point où le produit finira par être prescrit 20,3 millions de fois en 2015 aux Etats-Unis à un prix moyen de 260 dollars par mois, ce qui engendra un revenu de 2,8 milliards de dollars sur ce seul médicament aux Etats-Unis selon le journal étasunien spécialisé Fiercepharma.

⁶⁰ Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 26 novembre 2003 sur le Crestor. Conclusions ; 2003. p. 6-8

Dans le cas pratique du Crestor®, nous reviendrons pas à pas sur cette stratégie défensive et la consécration de ce *blockbuster*. Avant la perte de son brevet en Mai 2016, Crestor® est le deuxième médicament le plus prescrit aux Etats-Unis, dépassant même Lipitor®. Si le pic de vente semble atteint en 2012 et décline de 9% en 2013 par exemple, AstraZeneca négocie avec les assureurs santé étasuniens comme le géant Cigna, afin que celui-ci continue à encourager la prescription de Crestor®, avec des réductions de prix et des facilitations de prescription du médicament.⁶¹

A partir de Mai 2016, la société Allergan va commercialiser sa version générique de la rosuvastatine et de nombreuses autres sociétés veulent également leur part de marché, ce qui fait craindre une perte de vente de 400 millions de dollars pour AstraZeneca dans l'immédiat de la fin de brevet, signifiant une restructuration des effectifs et des réductions de budget dans la recherche selon le quotidien étasunien *New York Times*.⁶²

3.1.2 – Inexium® (Esomeprazole)

Pour la France, selon la commission de la transparence, le reflux gastro-œsophagien (RGO) et les œsophagites érosives par reflux peuvent se caractériser par une dégradation de la qualité de vie du patient. Toutefois il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses. Si le niveau de SMR rendu par l'ésoméprazole ainsi que ces nombreuses alternatives médicamenteuses est considéré comme important, l'ASMR est à V car il ne s'agit pas d'une amélioration en soi. En revanche, l'Inexium® a été intégré dans la stratégie thérapeutique contre le reflux gastrique (3,6 millions de patients traités en 1999 selon le Panel THALES), l'oesophagite par reflux (248.000 patients), et en tant que co-traitement pour l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (24.000 patients), ce qui représente un potentiel démographique très important. De manière tout à fait identique au Crestor®, la CT a donné un avis favorable à son inscription sur

⁶¹ FiercePharma. Le Crestor d'AstraZeneca reçoit une impulsion de Cigna après leur accord sur les analyses de données. 2014. [En ligne]. 2014 [cité le 11 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.fiercepharma.com/sales-and-marketing/astrazeneca-s-crestor-gets-a-boost-from-cigna-data-crunching-deal>

⁶² *New York Times*. Le générique de Crestor obtient l'approbation, mettant à mal AstraZeneca. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 11 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.nytimes.com/2016/07/21/business/generic-crestor-wins-approval-dealing-a-blow-to-astrazeneca.html>

la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, validé le conditionnement et proposé un taux de remboursement de 65%.⁶³

Aux Etats-Unis, les plans et autres assurances santé se servent d'intermédiaires appelés *Pharmacy Benefit Managers* (PBM) vis-à-vis des pharmacies. Le Nexium®, qui désigne l'ésooméprazole aux Etats-Unis, est vendu à près de 25 à 50 dollars sans prescription à 20mg et jusqu'à 700 dollars avec prescription à 40mg d'après la revue économique britannique *UK Business Insider*. AstraZeneca est parvenu à convaincre et à s'assurer que Nexium® 40mg soit présent dans les listes des PBM et de fait dans les plans et autres assurances santé privés, ainsi que dans des programmes publics tels que Medicare. Au total, malgré une baisse des revenus, le Nexium® fait 1 milliard de dollars de vente durant le premier semestre 2016 malgré une baisse de 18% à cause de la concurrence des génériques. L'importance du Nexium® aux Etats-Unis en termes de rentabilité pour AstraZeneca est si primordiale que la société a même été condamnée en 2015 à 7,9 millions de dollars de dommages et intérêts pour avoir négocié des accords frauduleux avec une PBM appelée Medco, afin de conserver le Nexium® sur sa liste de médicaments remboursés. AstraZeneca versa à cette fin 40 millions de dollars. Malgré les génériques, le Nexium® reste solidement ancré dans les protocoles de traitement des maladies dites gastro-œsophagiennes dans le système de santé étasunien.⁶⁴

En comparaison avec le principe actif appelé oméprazole, dont le nom de princeps est Mopral® en France, celui-ci avait reçu une évaluation de la part de la commission de transparence en France qui est finalement sensiblement équivalente à l'Inexium®. La SMR de l'oméprazole était donc considéré comme important et de nombreuses alternatives thérapeutiques existaient déjà à l'époque justifiant une ASMR V. La stratégie thérapeutique du Mopral® est en tout point identique à celle de l'Inexium®, avec l'unique exception que le Mopral® puisse être utilisé pour 6.000 à 8.000 patients avec un ulcère duodéal sans *Helicobacter Pylori*. Finalement, comme l'Inexium® et par conséquent comme pour Crestor®, la CT a donné également à l'époque un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables

⁶³ Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 18 décembre 2002 sur l'Inexium. Conclusions ; 2002. p. 7-10

⁶⁴ *UK Business Insider*. Voilà comment un médicament à 50 dollars finit par vous coûter 700 dollars dans le système de santé des Etats-Unis. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 24 Octobre 2017]. Disponible: <http://uk.businessinsider.com/pharmacists-blame-pbms-for-high-cost-of-nexium-2016-10?r=US&IR=T>

aux assurés sociaux, a validé le conditionnement et a proposé un taux de remboursement de 65%.⁶⁵

Si en France l'oméprazole et l'ésooméprazole reçurent le même traitement, il n'en est pas de même aux Etats-Unis car contrairement à Nexium®, le Prilosec® qui est la dénomination du princeps de l'Oméprazole, devait se constituer lui-même une place sur le marché des inhibiteurs de pompe à protons (IPP). Sur ce plan, la stratégie appliquée dans les années 90 par Astra seule à l'époque se rapproche nettement du Crestor®, sans compter qu'il n'y avait pas de concurrent direct pour le Prilosec® à la manière du Lipitor® comme on a pu l'expliquer précédemment. Entre 1996 et 2001, celui-ci génère près de 26 milliards de dollars de chiffre d'affaires dû à la fois à sa grande popularité et à son prix exorbitant de 4 dollars le comprimé, jusqu'à la perte du brevet en Avril 2001 d'après le journal économique étasunien *Wall Street Journal*.⁶⁶ Sa popularité est aussi expliquée par le fait que Prilosec® était le deuxième médicament le plus recommandé et le médicament le plus prescrit aux Etats-Unis à la fin des années 90. Près de 4% de la population étasunienne était traitée par Prilosec dans ces années-là. Après l'expiration du brevet, sans surprise, l'industrie du générique s'est préparée à envahir le marché avec des génériques de l'oméprazole. AstraZeneca réagit en transformant Prilosec® en médicament OTC et a mis sur le marché le Nexium® avec le succès que l'on connaît aujourd'hui. Dans le cas pratique de l'Inexium®, cette transition entre le Prilosec® et le Nexium®, ainsi que la domination du princeps de l'ésooméprazole dans les années 2000 y sera décrite de manière plus détaillée.⁶⁷

3.1.3 – Tagrisso® (Osimertinib)

En France, le cancer bronchique est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer tous sexes confondus. En termes d'incidence, il se situe au 2^{ème} rang des cancers masculins et au 3^{ème} rang des cancers féminins et constitue un poids majeur sur la

⁶⁵ Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 21 février 2001 sur le Mopral. Conclusions ; 2001. p. 5-10

⁶⁶ *Wall Street Journal*. Le fabricant de Prilosec fait passer les utilisateurs au Nexium, en contrecarrant les génériques. 2002. [En ligne]. 2002 [cité le 11 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.wsj.com/articles/SB1023326369679910840>

⁶⁷ Bernstein AB, Hing E., Santé aux Etats-Unis, tendances d'utilisation. Tendances d'utilisation selon la condition, le médicament, la procédure, le résultat et lieu de soins ; 2003. p. 66

santé publique. Malgré tout, la population susceptible de bénéficier de l'osimertinib reste faible compte tenu du nombre très restreint de patients présentant la CBNPC localement avancé ou métastatique et présentant également la mutation EGFR T790M (maximum 1.850 patients par an en France selon la CT). Si l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique via la loi de Santé Publique 2004 appelé Plan Cancer, la CT ne s'attend pas à ce que Tagrisso® apporte une réponse au besoin de santé publique identifié du fait de la difficulté de quantifier son impact en termes de morbidité et d'amélioration de la qualité de vie. La SMR est considéré comme important, l'ASMR est à l'instar de l'Inexium® considéré comme nul (ASMR V), mais valide son conditionnement et propose un taux de remboursement de 100%.⁶⁸

En ce qui concerne les Etats-Unis, il reste difficile d'établir comment Tagrisso® va pénétrer le marché et le système de santé étasunien. Cependant, AstraZeneca est parvenue à imposer un prix de 12.750 dollars par mois de traitement pour son médicament, que l'entreprise considère comme comparable à d'autres traitements du cancer du poumon à voie orale telle que Xalkori® et Zykadia®, détenus respectivement par les industries Pfizer et Novartis. Selon AstraZeneca, Tagrisso® pourrait générer jusqu'à 3 milliards de dollars de revenus, considérant qu'elle pourra l'imposer comme un produit clé dans la lutte contre le cancer et donc obtenir une excellente pénétration dans le marché étasunien. Sur le cas clinique du Tagrisso, nous allons voir quelles stratégies comptent appliquer AstraZeneca pour y parvenir.⁶⁹

3.2 – Cas pratiques sur Crestor®, Inexium® et Tagrisso®

3.2.1 – Cas pratique sur le Crestor® : une stratégie à la fois de *blockbuster* et défensive face à un concurrent bien installé, le Lipitor® de Pfizer

⁶⁸ Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 21 Septembre 2016 sur Tagrisso. Conclusions de la Commission ; 2016. p. 15-16

⁶⁹ Reuters. Le médicament Tagrisso d'AstraZeneca devrait coûter 12.750 dollars par mois. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 24 Octobre 2017]. Disponible: <http://www.reuters.com/article/us-astrazeneca-cancer-tagrisso/astrazenecas-tagrisso-to-cost-12750-for-a-months-supply-idUSKCN0T61J420151117>

Dans les chapitres précédents, si une présentation de Crestor® a été faite, le Lipitor® de Pfizer a été plusieurs fois évoqué au cours de cette présentation. En effet, il serait très difficile de décrire tout avis ou stratégie d'AstraZeneca sur sa statine sans parler de celle de Pfizer, car la société anglo-suédoise a dû faire face à la fois aux attaques directes de Pfizer sur Crestor® et indirectes via son médicament le Lipitor®, qui est appelé Tahor® en France, pour ne pas laisser une chance à Crestor® de rivaliser son propre médicament.

Il faut se rendre compte que le Lipitor® a été lancé en Décembre 1999 par Parke-Davis, l'ancien nom de Pfizer. Malgré le fait que celle-ci fut la cinquième statine sur le marché, le principe actif appelé Atorvastatine écrase les quatre molécules précédentes par des performances très supérieures, au point qu'il lui a été donné le surnom de Turbostatine. Au moment où le Lipitor® disposait de son brevet, il était le médicament le plus vendu de l'histoire du médicament, avec des ventes mondiales atteignant 12 milliards de dollars par an au début des années 2000 selon le journal scientifique étasunien *Nature*.⁷⁰

Ce n'est qu'en 2002 qu'AstraZeneca s'est préparé à lancer Crestor®, une nouvelle molécule ayant des effets de réduction du cholestérol encore plus importants que le Lipitor®. Etant déjà le leader du marché et de loin, Pfizer aurait pu ignorer cette menace et à continuer de s'étendre en récupérant la majorité des ventes. En réalité, Pfizer a immédiatement contre-attaqué et a cherché à empêcher le lancement dans de bonnes conditions du Crestor®, en critiquant les risques de rhabdomyolyse dus au médicament, qui est un problème musculaire grave potentiellement mortel. Pfizer a agi ainsi afin que le Crestor® ne devienne en aucun cas une menace majeure pour le Lipitor®. Cette stratégie de contre-attaque développée par Pfizer se révèle payante car elle ralentit nettement la pénétration de Crestor® sur le marché, malgré des performances supérieures.⁷¹

Aux Etats-Unis, la mise en place du Crestor® à partir de 2003 ne se fait pas sans heurts. Si Pfizer a attaqué AstraZeneca en 2002, une campagne marketing

⁷⁰ Wheate N. The conversation. Dose hebdomadaire : Lipitor, le médicament le plus vendu de tous les temps. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 24 Octobre 2017]. Disponible: <https://theconversation.com/weekly-dose-lipitor-the-highest-selling-drug-of-all-time-55706>

⁷¹ Bernard S. *PharmaVoice*. Contre-attaque compétitive. Plans de contre-attaque afin de devancer et de se défendre face au lancement d'un produit compétitif. 2008 ; p.1-3

agressive pour le Lipitor® débute en 2001. Il faudra attendre 2008 et de nouveaux essais cliniques comparatifs d'AstraZeneca entre les deux molécules sur certaines catégories de patients pour que la société anglo-suédoise reprenne l'avantage sur le Lipitor®, et que dans la même année les essais cliniques de statines concurrentes comme Zocor® (Simvastatine), en association avec Zétia® (Ezetimibe, un autre hypocholestérolémiant qui n'est pas une statine) pour former le Vytorin® de Merck, échouent partiellement en obtenant des recommandations négatives de la part de l'Académie des Cardiologues Américains (*American Academy of Cardiologists*).

Si en 2007-2008, Zétia®, Vytorin®, Lipitor® et Crestor® sont toutes les quatre sujets d'une campagne de publicité intense, les deux premiers médicaments ont échoué. Pfizer doit également reculer à cause d'une publicité trompeuse en Avril 2008 et laisse seul Crestor® entre Avril et Août 2008 comme statine sur les radios et les télévisions du pays. Par conséquent, les ventes de Lipitor® diminuent de 2% quand ceux de Crestor® augmentent de 29% en 2008. Cette année marquera un tournant pour Crestor® qui bloque définitivement la progression de son rival et lui nuira jusqu'à la fin de son brevet en 2011. Crestor®, malgré la pression des génériques dûs à la perte de brevet de Zocor®, la Simvastatine et de Lipitor®, l'Atorvastatine, conservera jusqu'en Mai 2016, date de la perte de son brevet, une part de marché substantielle.⁷²

En effet, il est estimé en 2015 que Crestor® a apporté 6,09 milliards de dollars de recettes à AstraZeneca selon la société de conseils spécialisée IQVIA et constitue jusqu'au premier semestre 2016 l'un des médicaments les plus rentables de la société.⁷³

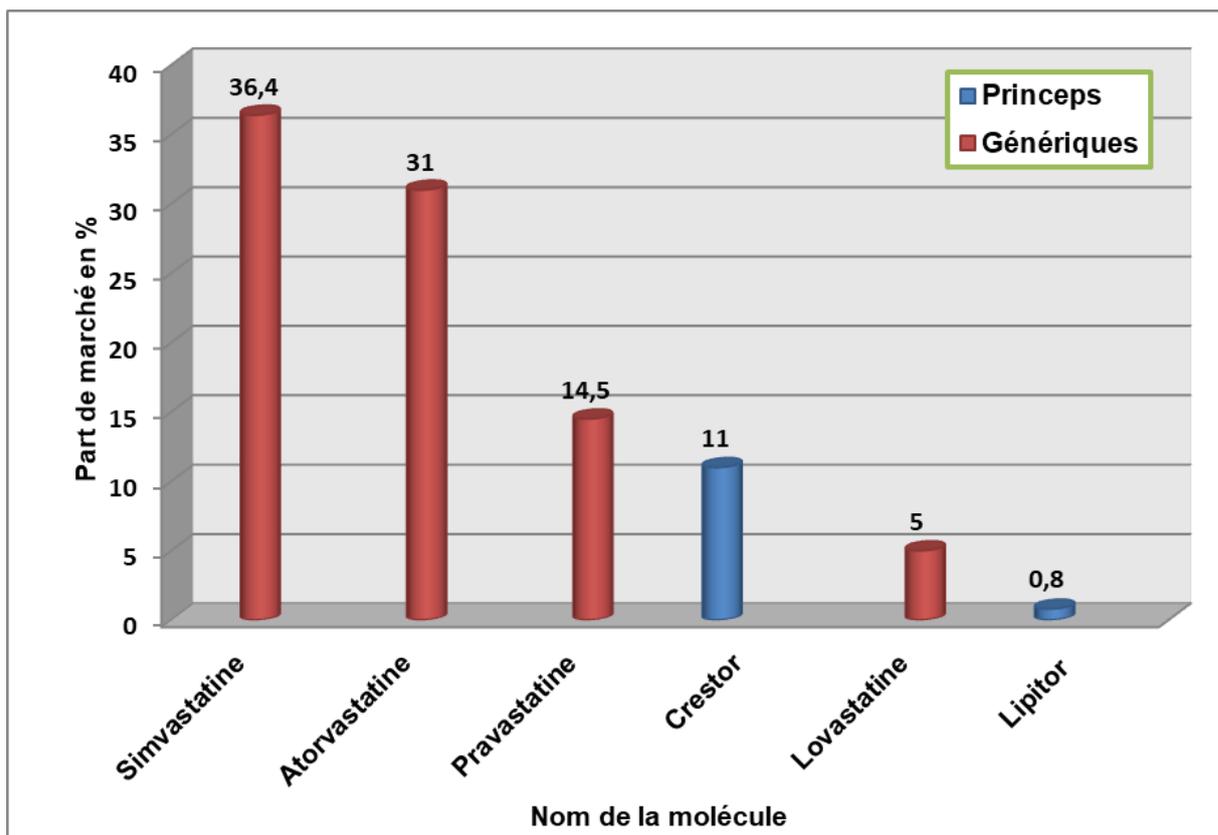
Du côté de l'Europe, selon une étude de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, la Simvastatine et l'Atorvastatine tendent à clairement dominer le marché européen, sur un panel de huit pays européens en 2012 (France, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne, Pays-Bas, Norvège et Finlande), la Simvastatine dispose de 60,7% de parts de marché, l'Atorvastatine suit avec 23,7% et la Rosuvastatine n'est que troisième avec 7,8% des parts de marché. De manière surprenante en France, en décalage avec le reste de l'Europe, la Rosuvastatine et donc Crestor® est largement

⁷² Sinkinson M. Starc A. Demande à ton médecin ? Publicité directe au consommateur des médicaments. Mise en place. 2017 ; p 5 - 6

⁷³ Salazar D. Brevets des médicaments sur le point d'expirer pour les médicaments contre le cholestérol et contre le VIH. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 12 Décembre 2017]. Disponible : http://www.drugstorenews.com/wp-content/uploads/2016/03/GenericReport_2016.Pdf

surreprésentée avec 30,1% des parts de marché, deuxième tout juste derrière l'Atorvastatine avec 32,4% au cours de la même année 2012. Cet avantage se confirme nettement au niveau des prescriptions, puisque sur plus d'un million de traitements à l'aide de statines en 2011, plus du tiers était une prescription de Crestor®, soit 356.000 traitements.

Figure 9 : Part de marché en nombre de prescriptions des différentes statines aux Etats-Unis en 2013 en %, dont Crestor® (Rosuvastatine) et Lipitor® (Atorvastatine) selon la société de statistiques Statista⁷⁴

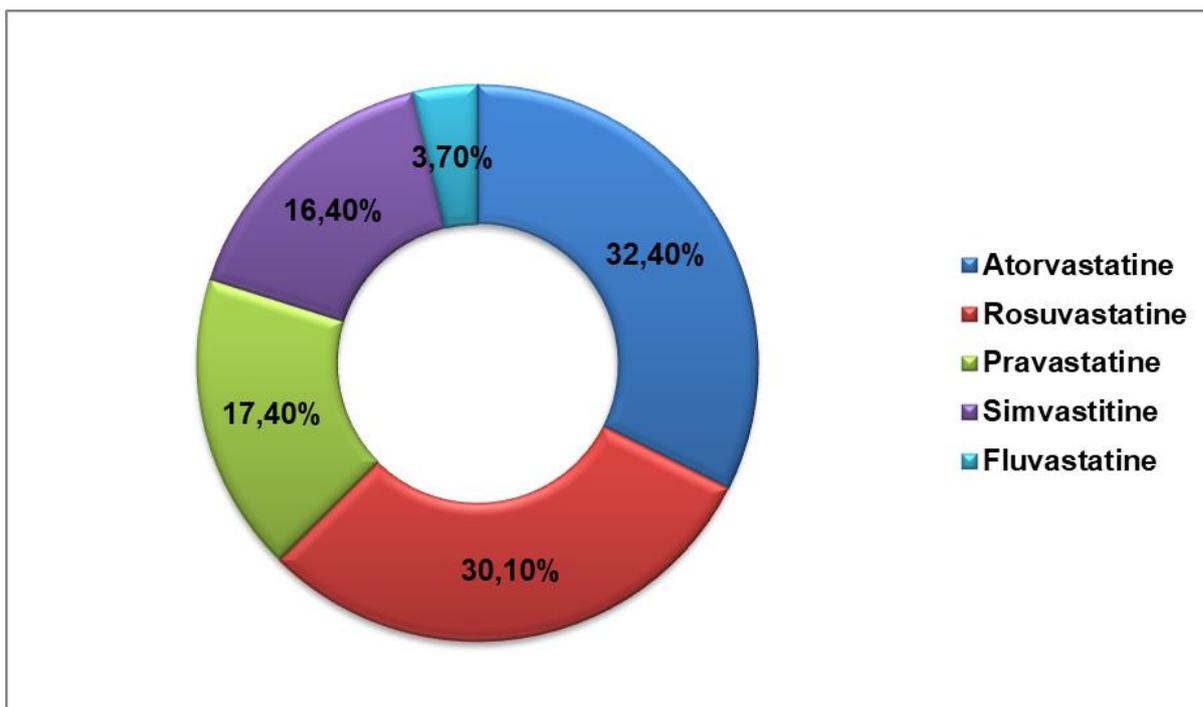


La raison essentielle d'un tel décalage en la faveur du Crestor® en France provient du fait qu'AstraZeneca est parvenue à convaincre la HAS et l'Assurance Maladie de l'efficacité supérieure de sa molécule et de la faire recommander pour tous les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé, malgré les recommandations de l'Assurance Maladie que dans les cas plus classiques les autres statines devraient être utilisées. Cette conviction de la supériorité du Crestor est telle qu'en 2013, la France est le pays d'Europe où les coûts de traitement sont les plus élevés avec 0,40€ par jour contre 0.20€ en moyenne dans les 7 autres pays d'Europe utilisés

⁷⁴ Statista, le portail des statistiques. Part de marché des inhibiteurs de l'HMG-CoA par prescription aux Etats-Unis en 2013. 2014. [En ligne]. 2014 [cité le 12 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.statista.com/statistics/311999/cholesterol-lowering-drugs-by-us-prescription-market-share/>

précédemment dans le panel d'évaluation des parts de marché. Cela s'explique par le fait que Crestor® était en 2013 le dernier princeps à conserver son brevet et cela jusqu'en Décembre 2017 en France et que toutes les autres statines, y compris l'Atorvastatine étaient déjà largement concurrencées par les génériques à un prix très inférieur au médicament d'AstraZeneca.⁷⁵

Figure 10 : Part de marché en volume des différentes statines en France en 2012 en %, dont Crestor® (Rosuvastatine) et Lipitor® (Atorvastatine) et leurs génériques selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.⁷⁶



Dans le même temps en 2014, AstraZeneca effectue des tests concluants sur 14 enfants avec le médicament dans une maladie orpheline génétique appelée hypercholestérolémie familiale homozygote, qui entraîne dès l'enfance des taux de cholestérol extrêmement élevés et donc des risques cardiaques très lourds.

Aux Etats-Unis, les médicaments destinés aux maladies orphelines peuvent conserver leur brevet pour sept années supplémentaires. Il est évident qu'AstraZeneca, qui obtient un chiffre d'affaires de 5 milliards de dollars en 2015 sur

⁷⁵ Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins. Un potentiel d'économies majeur pour l'équilibre du système. 2013 ; p. 10-11

⁷⁶ Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins. Des progrès réalisés mais une structure de consommation qui demeure en décalage avec les recommandations sanitaires et les pratiques européennes. 2013 ; p. 7-9

le seul Crestor® selon IQVIA, dont plus de la moitié aux Etats-Unis, perdrait massivement du terrain avec les génériques de la Rosuvastatine avec les conséquences en termes de restructuration et de coupes de budget déjà expliqués auparavant dans un autre chapitre concernant Crestor®.

Face à l'hostilité évidente de la FDA, AstraZeneca a même porté plainte contre l'agence de régulation des médicaments afin de préserver le brevet du Crestor® et lui assurer encore 5 milliards de dollars de chiffre d'affaires par an jusque 2026 et d'écarter de la concurrence les génériques jusqu'à cette date. Finalement, le 20 Juillet 2016, la presse étasunienne diffuse la nouvelle qu'AstraZeneca a perdu son procès et que les génériques de la Rosuvastatine peuvent être vendus légalement depuis le 8 Juillet 2016.⁷⁷ Si dans le cas de Crestor®, l'industrie du générique l'a emporté et que la FDA a favorisé les génériques, il s'avère que les génériques n'ont pas toujours le dernier mot et AstraZeneca était parvenue auparavant à remporter une très grande victoire avec l'Inexium® face aux génériques. Nous décrivons cette formidable résistance dans le cas pratique suivant.

De manière succincte, les deux principaux enseignements que l'on peut retenir de ce cas d'étude sont du point de vue de l'industrie pharmaceutique :

- De ne pas se décourager face à la concurrence, de savoir répondre face à leurs attaques et profiter de leurs erreurs. Le Lipitor® ou Tahor® de Pfizer certes était extrêmement dominants et son fabricant particulièrement protecteur, la réponse d'AstraZeneca en 2008, soit 5 ans après son lancement aux Etats-Unis, par de nouveaux essais cliniques et par une publicité massive de ces essais, non seulement permettent d'invalider la stratégie de contre-attaque et de dénigrement de Pfizer, mais a su profiter dans la même année du recul de Pfizer face à une publicité mensongère pour son produit, qui a fini par décliner face à l'irrésistible montée de Crestor® et de son omniprésence dans les médias et l'irréfutableté de sa supériorité thérapeutique.
- Si des pays comme la France tendent à conditionner l'accès au marché des médicaments à des facteurs tels que le bénéfice/risque, la SMR et l'ASMR et à une négociation ferme des prix, il peut représenter une fantastique opportunité.

⁷⁷ FiercePharma. Le pari d'AstraZeneca de protéger le Crestor échoue car le juge refuse de bloquer des nouveaux génériques. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 13 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.fiercepharma.com/pharma/astrazeneca-s-bid-to-protect-crestor-fails-as-judge-refuses-to-block-new-generics>

En effet, si les hautes institutions de santé françaises représentent des obstacles difficiles à franchir pour les industries pharmaceutiques comme on a pu le voir précédemment, Crestor® démontre qu'une évaluation très positive et une publicité basé sur son efficacité auprès des médecins peuvent faire pencher la balance de son côté et assurer des profits très supérieurs et à rebours des autres pays européens pouvant être perçus comme plus simples d'accès.

3.2.2 – Cas pratique sur l'Inexium® : comment résister à l'industrie des génériques dans les années 2000 ?

En 2003, le médicament le plus vendu et le plus remboursé en France avec 450 millions d'euros de chiffre d'affaires, 2,5% du montant total des remboursements par l'Assurance Maladie est le Mopral® dont la substance active est l'oméprazole. Le 16 Avril 2004, ce médicament produit par AstraZeneca tombe dans le domaine public. Ce médicament à l'époque représentait jusqu'à 70% du chiffre d'affaires du laboratoire, on peut donc considérer qu'il s'agit du produit phare de la société.

On peut se douter que de nombreuses industries pharmaceutiques du médicament générique se tenaient prêtes à promouvoir leur propre générique de l'Oméprazole afin d'espérer récupérer ce marché prometteur et rentable. L'idée étant que dès que le brevet du Mopral® tomberait dans le domaine public, les génériques de ce médicament seraient commercialisés dans les plus brefs délais.

Cependant, si cette perspective semble particulièrement inquiétante voire sans issue pour AstraZeneca, la société a trouvé une solution pour contrer ce problème et de sévèrement limiter les pertes. L'idée de l'entreprise fut de devancer la fin du brevet, en mettant sur le marché deux ans avant l'expiration du brevet du Mopral®, un isomère de l'oméprazole, une modification mineure de la molécule qui permet de créer un tout nouveau principe actif, l'ésooméprazole, qui recevra le nom d'Inexium® en France et de Nexium® aux Etats-Unis.

L'entreprise pharmaceutique est parvenue à prouver que l'ésooméprazole était légèrement plus efficace pour traiter les patients. AstraZeneca a soumis à la FDA le médicament suffisamment tôt pour s'assurer de l'obtention de l'autorisation de mise

sur le marché (AMM) avant l'expiration du brevet de Prilosec® qui est le nom aux Etats-Unis du Mopral® en France. Ainsi, lorsque l'approbation de la FDA était acquise, une des plus grandes opérations de marketing pharmaceutique de l'histoire des Etats-Unis commença. D'après IQVIA, la société a dépensé plus de 500 millions de dollars sur plusieurs plans pour imposer le nouveau médicament à l'aide :

- D'une promotion directe auprès des patients
- De rabais octroyés aux hôpitaux sur le médicament
- D'échantillons gratuits distribués aux médecins
- De publicité sur les médias

AstraZeneca a dû ensuite promouvoir son « nouveau » médicament en jouant sur l'amélioration de la tolérance, de l'efficacité et de l'observance (suivi de la prescription) décrites comme meilleures. Les visiteurs médicaux et autres représentants pharmaceutiques recommandaient chaleureusement aux praticiens de substituer le Mopral® avec l'Inexium®, c'est-à-dire remplacer l'ancien médicament par le nouveau médicament, produit par le même laboratoire.

Finalement, tous ces efforts consacrés au marketing se sont révélés payants car de très nombreux patients utilisent la nouvelle molécule en remplacement de l'ancienne et empêchent les génériques de s'accaparer les parts de marché d'AstraZeneca au niveau du marché des maladies gastro-œsophagiennes.

Cette stratégie qui a pu sembler incertaine se révélera être un coup de génie qui a pu convaincre les médecins que le nouveau principe actif est innovant et que l'ancien principe actif est tout simplement obsolète. Or l'ésooméprazole a les mêmes effets secondaires que l'oméprazole ni plus ni moins. Les deux principes actifs n'ont pas non plus de différence pharmacologique notable.⁷⁸

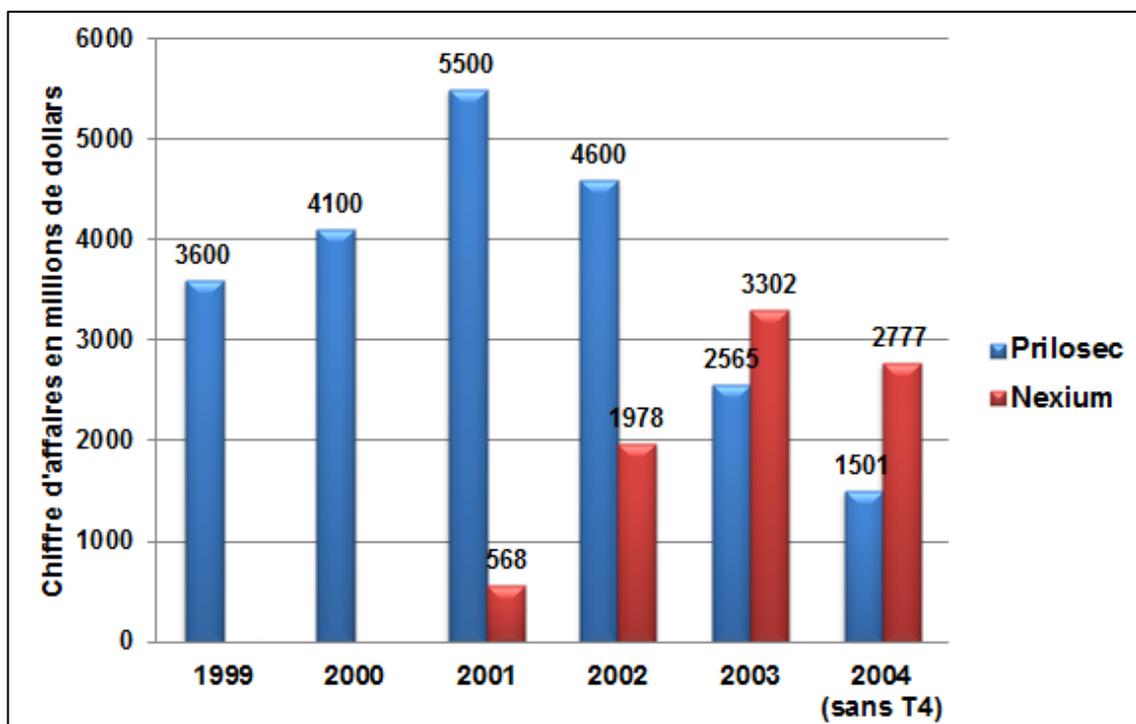
Pour ce qui est du Mopral®, AstraZeneca la transforma aux Etats-Unis en médicament OTC (*Over-The-Counter*) du fait de l'effondrement du nombre de prescriptions, ce qui signifie que l'on peut se la procurer sans prescription et de fait transforme la marque en nouvelle concurrence pour les industries génériques.

Il s'agit donc d'une belle opération de marketing qui a permis à AstraZeneca de conserver près de trois-quarts du chiffre d'affaires qu'il parvenait à constituer avec

⁷⁸ Kesselheim A. Le prix élevé des médicaments soumis à prescription aux Etats-Unis. Origines et perspectives de réforme; 2016 p.858-871

Mopral® grâce à l'Inexium®, et déjà ainsi à échapper à une situation économique périlleuse dans le futur qui semblait alors inéluctable.⁷⁹

Figure 11 : Transition entre Prilosec® et Nexium® en termes de chiffre d'affaires aux Etats-Unis entre 1999 et 2004 (sauf dernier trimestre 2004) selon les données du journal spécialisé *ThePharmaLetter*⁸⁰



L'Inexium® devient alors le nouveau médicament phare d'AstraZeneca ainsi que le troisième médicament le plus vendu à travers le monde. Dans le début des années 2010, la question se pose à nouveau, comment faire en sorte que l'Inexium® parvienne à conserver ses parts de marché ?

La nouvelle réponse d'AstraZeneca, ne pouvant pas recommencer la stratégie de la « substitution » du Mopral® par l'Inexium®, fut de pactiser avec la concurrence et de signer des accords avec les entreprises du générique. L'entreprise conclut un accord avec Teva, leader mondial du générique, afin de ne pas commercialiser l'ésooméprazole sous forme générique aux Etats-Unis avant 2014, dont on a pu constater auparavant la tarification ultra-favorable en vigueur en faveur de la marque Nexium®. Teva a reçu en échange la garantie d'être les premiers à se positionner sur

⁷⁹ Boukris S. Médicaments génériques, la grande arnaque. Sur le terrain, un vent de contestation souffle sur les génériques ; 2014 p.84-101

⁸⁰ Hess J. Litalien S. Bataille pour le marché: les armes secretes des entreprises pharmaceutiques célèbres que les fabricants de medicaments génériques doivent connaître. Cas d'étude: la substitution nouvelle generation du Prilosec par le Nexium. 2005; p24-26

le marché de l'ésoméprazole générique. AstraZeneca avait avant cela procédé à un accord similaire avec le génériqueur indien Ranbaxy.⁸¹

Pour conclure, l'exemple sans précédent d'AstraZeneca avec l'Inexium® sera suivi et copié par l'ensemble des entreprises pharmaceutiques classiques et les inspirent quand il s'agit de constituer des stratégies défensives, et les entreprises du générique ont étudié en détail la stratégie d'AstraZeneca afin de pouvoir réagir efficacement face à des stratégies aussi efficaces.

En quelques lignes, les trois principales leçons que l'on peut retenir de ce cas d'étude sont du point de vue de l'industrie pharmaceutique :

- De gagner du temps : soit à l'aide d'accords avec les entreprises du générique, soit en trouvant un moyen de convaincre les systèmes de santé de prolonger le brevet, d'en breveter une nouvelle indication ou tout simplement comme ce fut le cas ici d'approuver un médicament similaire à l'ancien.
- De disposer d'un système de marketing efficace : une entreprise pharmaceutique classique dispose d'une force de vente diversifiée (visiteurs médicaux, communication, design, représentants du marketing et des ventes etc.) à qui l'on doit donner les moyens afin de cibler efficacement les patients et les médecins, à l'aide d'une forte communication au départ puis de distiller à travers le temps de nouvelles informations pour garder le marché alerte et au courant de l'existence du nouveau médicament. Comme on a pu le constater précédemment, AstraZeneca s'est montré particulièrement efficace dans cet exercice.
- De créer une concurrence pour les génériques : soit de « déclasser » le médicament qui perd son brevet au niveau du prix des génériques, soit concevoir un générique soi-même ou encore créer une stratégie d'alliance avec eux. AstraZeneca a conçu l'Inexium® pour conserver les profits réalisés avec le Mopral® et « déclassa » ce dernier en tant que médicament OTC, ou du moins facile d'accès et peu onéreux de manière particulièrement précoce pour gêner l'intrusion des autres industries du générique dans le traitement des maladies gastro-œsophagiennes.

⁸¹ Boukris S. Médicaments génériques, la grande arnaque. La communication sur les génériques. 2014 ; p.137-152

3.2.3 – Cas pratique sur Tagrisso® : après le scandale lié au Solvadi®, quelles nouvelles stratégies employer pour parvenir à imposer un prix très élevé en 2015-2017 ?

En 2015 aux Etats-Unis, la société AstraZeneca a été autorisée à commercialiser un nouveau médicament contre le cancer du poumon, appelé Tagrisso® dont le principe actif est l'omisertinib à un prix de près de 150.000 dollars par an soit 12.750 dollars par mois. Il s'agit du premier médicament autorisé à la vente pour les patients qui ont un cancer du poumon de type CBNPC présentant la mutation T790M comme on l'a expliqué dans le chapitre précédent.

Seule une entreprise de biotechnologies, Clovis Oncology, dispose d'une molécule en cours d'essais cliniques pour la même visée thérapeutique, le rociletinib. La FDA a réclamé davantage de données sur la molécule à l'entreprise, ce qui va lui faire perdre de précieux mois et permet à Tagrisso® d'être seule à être commercialisée pour cette visée thérapeutique.⁸²

En revanche, la FDA s'est montrée bien plus conciliante avec Tagrisso®, qui l'a approuvé pour le commercialiser le plus vite possible car étant un médicament conçu pour faire face à une maladie orpheline, un progrès dans une visée thérapeutique considérée comme prioritaire. Plus encore, l'omisertinib a été accepté comme traitement de seconde ligne suite à seulement deux essais cliniques de phase II alors que la FDA n'approuve un médicament normalement qu'après les essais cliniques de phase III. Il semblerait donc en apparence qu'AstraZeneca ait choisie une nouvelle stratégie visant à cibler des pathologies plus rares avec pas ou peu de traitements disponibles. En parallèle en Mars 2016, l'EMA emboîta le pas la FDA et accorda des prérogatives similaires pour Tagrisso®.⁸³

En réalité, Tagrisso® depuis 2015 fait l'objet d'essais cliniques de phase III, pour pouvoir être commercialisé pour l'ensemble des patients présentant la CBNPC

⁸² Taylor P. PMLive. AstraZeneca fixe le prix du nouveau médicament contre le cancer du poumon Tagrisso. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 30 Octobre 2017]. Disponible: http://www.pmlive.com/pharma_news/az_sets_price_of_new_lung_cancer_drug_tagrisso_868703

⁸³ Mordock J. DelawareOnline. Comment le médicament AstraZeneca a eu une autorisation rapide. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 30 Octobre 2017]. Disponible: <http://www.delawareonline.com/story/money/2015/11/17/how-az-drug-got-fast-approval/75945978/>

localement avancé ou métastatique qu'il y ait ou non la mutation T790M. Cela permet à AstraZeneca de pouvoir concurrencer directement les autres traitements pour cette pathologie, comme Tarceva® (erlotinib) de Roche et ses deux milliards de chiffre d'affaires, Giotrif® (afatinib) de Boehringer Ingelheim et de manière plus surprenante en apparence, Iressa® (gefitinib) commercialisé par AstraZeneca elle-même, mais à un prix inférieur à Tagrisso®. Ces essais cliniques ont non seulement pour but de démontrer l'efficacité et la sécurité du nouveau médicament, mais aussi d'essayer de démontrer sa supériorité face aux alternatives thérapeutiques et d'en faire un traitement de première ligne. De plus, l'ensemble des essais cliniques ont démontré que le nouveau médicament est d'une faible toxicité remarquable.⁸⁴

AstraZeneca est non seulement parvenue à prouver que son nouveau médicament pouvait contenir la progression du cancer pendant 18,9 mois face au placebo au lieu de 10,2 mois en moyenne pour les alternatives thérapeutiques mais aussi à convaincre des institutions contre le cancer comme le *National Comprehensive Cancer Network* de le proposer comme traitement de première ligne et indirectement d'inciter les assurances maladies à le faire prescrire hors AMM en attendant l'autorisation formelle de la FDA.

Pour rappel, la Commission de Transparence évalua que seuls 1.850 patients pourraient bénéficier de Tagrisso® en France car présentant à la fois la CBNPC localement avancé ou métastatique et la mutation EGFR T790M. Cependant selon AstraZeneca, si Tagrisso® pouvait être commercialisée pour tous les patients présentant la CBNPC localement avancé ou métastatique, cela représente 10 à 15% de l'ensemble des patients américains et européens ayant un cancer du poumon. Il faut savoir qu'en France, la prévalence partielle à 5 ans est estimée à 48.800 patients et la prévalence totale est estimée à 79.500 patients selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).⁸⁵ En recoupant les chiffres, cela signifie que Tagrisso® pourrait concerner

⁸⁴ Site Global D'AstraZeneca. Tagrisso d'AstraZeneca montre du potentiel comme traitement de première ligne dans le cancer du poumon à mutation EGFR au congrès ESMO 2017. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 30 Octobre 2017]. Disponible: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-tagrisso-shows-potential-as-a-new-standard-of-care-in-1st-line-egfr-mutated-lung-cancer-at-esmo-2017-congress-08092017.html>

⁸⁵ Institut de Veille Sanitaire. Cancer du poumon. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 31 Octobre 2017]. Disponible: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-poumon>

entre 4.880 et 11.925 patients, soit entre deux fois et demi et six fois et demi plus de patients que prévu, que ce soit en France ou aux Etats-Unis.⁸⁶

Pour conclure ce cas, AstraZeneca a conçu Tagrisso® comme un médicament orphelin pour une visée thérapeutique spécifique dans le cancer du poumon. Ce faisant, la société obtient facilement une AMM de la FDA et de l'EMA pour son médicament, et peut négocier des prix particulièrement élevés. Mais au final, AstraZeneca entend élargir le spectre thérapeutique de son nouveau médicament et de multiplier le nombre de patients susceptibles de bénéficier de celui-ci avec ce prix élevé et ainsi s'assurer que le médicament soit hautement rentable. Cependant, on peut s'interroger sur l'opacité des politiques de prix sur Tagrisso® qui amène à se demander si AstraZeneca mène une stratégie de *tiered-pricing* à l'instar de Gilead pour le Solvadi®, mais il est encore impossible de tirer une conclusion dans un stade de commercialisation aussi précoce.

En quelques lignes, on peut tirer de l'exemple de Tagrisso® deux leçons essentielles pour commercialiser un nouveau médicament de nos jours :

- Ménager l'opinion publique et les agences de régulation : en proposant une visée thérapeutique avec pas ou peu de concurrence et faire reconnaître à son médicament un statut de médicament orphelin garantissant un prix et un accès au marché optimaux.
- Etendre progressivement le champ d'action du médicament : en démontrant le potentiel du médicament pour une indication thérapeutique plus large face aux alternatives et multiplier de ce fait le nombre de patients potentiels.

⁸⁶ Howard T. *Proactiveinvestors*. Tagrisso d'AstraZeneca contre le cancer du poumon considéré comme percée thérapeutique par la FDA 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 31 Octobre 2017]. Disponible: <http://www.proactiveinvestors.co.uk/companies/news/185252/astrazenecas-tagrisso-lung-cancer-drug-granted-breakthrough-therapy-designation-by-us-fda-185252.html>

Conclusion

THESE SOUTENUE PAR : Mr Bigueur Ronan

La France et les Etats-Unis ont des systèmes de santé qui divergent tant dans leurs fondements que leurs fonctionnements et font face à des difficultés croissantes. La question est de savoir comment les industriels peuvent-ils développer des positionnements stratégiques efficaces face aux difficultés que rencontrent les deux systèmes de santé ?

Afin d'illustrer nos propos, nous avons choisi de présenter trois études de cas relatives à trois médicaments proposés par AstraZeneca, classée onzième entreprise en 2016 au top 50 des plus grandes entreprises pharmaceutiques selon le classement du journal Pharmaceutical Executive.

Les résultats donnés par ces trois cas d'études ont permis de révéler chacun des enseignements clés afin de développer un positionnement stratégique cohérent quel que soit le système de santé concerné et le contexte global du marché du médicament.

Le lancement du médicament Crestor® a été une réussite car AstraZeneca a su proposer un produit de qualité à un prix relativement élevé qui a convaincu le système de santé français, couplé avec une publicité adéquate aux Etats-Unis dans le contexte d'un marché du médicament saturé pour cette classe thérapeutique, tout en profitant d'erreurs de ses concurrents.

Pour l'Inexium®, AstraZeneca est parvenue à mettre ce médicament sur le marché en remplacement du Mopral® dont le brevet arrivait à expiration pour les mêmes indications thérapeutiques en France et aux Etats-Unis. A nouveau, la publicité conçue par un système de marketing efficace dans les deux pays et surtout aux Etats-Unis a été décisif pour conserver son leadership et préserver son chiffre d'affaires.

Tagrisso® en revanche étant un médicament anti-cancéreux destiné à une population restreinte à un prix particulièrement onéreux dans une période d'austérité, AstraZeneca a dû davantage ménager les systèmes de santé et l'opinion publique des deux pays en le présentant comme le traitement d'une maladie orpheline, puis de prendre le temps de démontrer le potentiel du médicament pour une utilisation à plus grande échelle.

En conclusion, ces études de cas sur les médicaments d'AstraZeneca révèlent que les systèmes de santé français et étasuniens présentent de nombreuses failles que l'industrie pharmaceutique parvient à exploiter efficacement. Cela explique en partie pourquoi les systèmes de santé français et étasunien sont très régulièrement remodelés par de nouvelles législations.

Du côté des industriels, seul un positionnement stratégique réfléchi et efficace au niveau du prix et de l'accès au marché permet à une entreprise pharmaceutique de se maintenir en place car l'expiration du brevet pharmaceutique a une incidence critique négative sur la rentabilité et le profit de chaque médicament mis sur le marché.

Le Président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 09.03.2017

Nom :

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

- (1) *Pharmaceutical Executive*. Top 50 des industries pharmaceutiques par Pharm Exec; 2017 [En ligne]. 2017 [consulté le 12 Février 2018]. Disponible : <http://www.pharmexec.com/pharm-execs-top-50-companies-2017>
- (2) Le syndicat des médecins généralistes. Règlement de la ROSP: mieux vaut tard que jamais ! 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 13 Février 2018]. Disponible : <https://www.mgfrance.org/index.php/actualite/profession/412-reglement-de-la-rosp-mieux-vaut-tard-que-jamais>
- (3) Palier B. Les réformes des systèmes de santé. La diversité des systèmes de santé ; 2009. p. 26-54.
- (4) Gusmano M, Rodwin V, Weisz D. Système de santé dans les villes mondiales. Villes comparables au sein de différents systèmes de Santé; 2010, p. 21-55.
- (5) Beresniak A, Duru G. Economie de la santé. Les systèmes de santé dans l'Union Européenne ; 2008. p. 3-45.
- (6) Gouvernement Français. La Loi Santé. 2015 [En Ligne]. 2016 [cité le 16 Février, 2016]. Disponible : <http://www.gouvernement.fr/action/la-loi-de-sante>
- (7) Burns LR, Northrup J. L'activité de l'innovation thérapeutique. Le secteur pharmaceutique ; 2005 p. 27-102
- (8) La Fondation de la Famille Henry J. Kaiser. Facteurs Clés à propos de la population non-assurée. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 11 Février 2017]. Disponible : <https://www.kff.org/uninsured/fact-sheet/key-facts-about-the-uninsured-population/>
- (9) April International. La réforme Obamacare en 10 Questions. Extrait du gouvernement américain de la Santé. 2015 [En ligne]. 2016 [cite le 16 Février, 2017]. Disponible : <http://fr.april-international.com/global/conseils-informations/la-reforme-de-sante-obamacare-en-10-questions>

- (10) Gusmano M, Rodwin V, Weisz D. Système de santé dans les villes mondiales. Villes comparables au sein de différents systèmes de Santé; 2010, p. 21-55.
- (11) Le Bourg E, Secher M. Retraites, démographie et santé. Vieillir le plus tard possible: rôle des pratiques de santé; 2010 p. 155-182
- (12) Wilsford D. Médecins et l'Etat, Les Politiques de Santé en France et aux Etats-Unis. Comparaison des politiques médicales et de santé entre la France et les Etats-Unis ; 1991 p. 1-28
- (13) *World Bank Data*. Dépenses de santé, total (% du total) ; 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 16 Janvier 2017]. Disponible : <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS/countries/1W?display=default>
- (14) *OECD Data*. Indicateurs de l'état de santé ; 2013 [En ligne]. 2013 [cité le 20 Janvier 2016]. Disponible : <https://data.oecd.org/healthstat/life-expectancy-at-birth.htm>
- (15) *World Bank Data*. Dépenses de santé, total (% du total) ; 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 20 Janvier 2017]. Disponible : http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.TOTL.ZS/countries?order=wbapi_data_value_2013+wbapi_data_value&sort=asc
- (16) Dutton P. Diagnostics Différentiels. Idéaux communs, nations divergentes ; 2007 p. 1-31
- (17) Alternatives Economiques. La discrète omniprésence des laboratoires pharmaceutiques; 2018 [En Ligne]. 2018 [cité le 13 Février 2018]. Disponible: <https://www.alternatives-economiques.fr/discrete-omnipresence-laboratoires-pharmaceutiques/00082417>

- (18) Pignarre P. Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. Le diagnostic ; 2004 p.13-81
- (19) Ministère français du Travail, L'industrie pharmaceutique. Evolution générale de l'industrie pharmaceutique. 1992 p. 27-48
- (20) Belis-Bergouignan MC, Montalban M, Sakiç ME, Smith A. L'industrie pharmaceutique, règles, acteurs et pouvoir. Un système dominé par les entreprises multinationales. 2014 p. 95-120
- (21) Pignarre P. Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. Le remède ; 2004 p.85-171
- (22) Alumneye. Les 8 secteurs à connaître avant l'entretien. 2015 [En Ligne]. 2015 [cité le 3 Février 2017]. Disponible : <https://www.alumneye.fr/les-differents-secteurs-en-ma/>
- (23) Burns LR, Sammut M. Modèles d'activités et de revenus des biotechnologies; 2005 p. 190-222
- (24) Palier B. La Réforme des systèmes de santé. Conclusion ; 2009. p. 123-124
- (25) Burns LR, Nicholson S, Evans J. L'activité de l'innovation thérapeutique. Fusions, Acquisitions, et les avantages d'échelle dans l'industrie pharmaceutique; 2005 p. 223-268
- (26) Hogerzell H, Reed T. Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments. Préface; 2008. P.xiii
- (27) Hogerzell H, Reed T. Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments. Mesurer les composantes des prix; 2008. p. 141-144
- (28) Leem, Les entreprises du médicament. Prix ; 2016 [En ligne]. 2016 (cité le 7 Mai 2017)

- (29) Hogerzell H, Reed T. Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments. L'étude des différentes possibilités et lignes d'action politiques; 2008. p. 200-208
- (30) Commission du Commerce International des Etats-Unis. Prix des médicaments soumis à prescription. Etablissement des prix des médicaments au sein des pays; 2000. p.4-6 – 4-8
- (31) Société Internationale pour la pharmaco-économie et l'aboutissement de la recherche. Processus de tarification et de remboursement; 2015 [En ligne]. 2015 [consulté le 2 Juillet 2017]. Disponible: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/USPh.asp#5>
- (32) Administration du Commerce International des Etats-Unis. Rapport 2016 sur les plus grands marchés pharmaceutiques; 2016 [En ligne]. 2016 [consulté le 1er Juillet 2017]. Disponible: https://www.trade.gov/topmarkets/pdf/Pharmaceuticals_Executive_Summary.pdf
- (33) Commission Européenne. Fixation des prix par référencement externe des produits de santé: considérations basés sur des modèles de simulation pour la coordination transfrontalière. Introduction et contexte basé sur la revue de littérature et sur la consultation des parties prenantes; 2013. p. 16-32
- (34) Haute Autorité de Santé. Prix & Remboursement des médicaments et politiques d'évaluation technologique de la Santé en France; 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 8 Juin 2017]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf
- (35) Haute Autorité de Santé. La Commission de Transparence (CT); 2014 [En ligne]. 2014 [cite le 8 Juin 2017]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf

- (36) IHS Markit. Stratégies de tarification différenciée dans l'industrie pharmaceutique mondiale – Accorder les prix selon les conditions locales. 2014 [En ligne]. 2017 [cité le 16 Juin 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>
- (37) IHS Markit. Stratégies de tarification différenciée dans l'industrie pharmaceutique mondiale - Résumé de l'étude. 2014 [En ligne]. 2017 [cité le 12 Juin 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>
- (38) IHS Markit. Stratégies de tarification différenciée dans l'industrie pharmaceutique mondiale. Recommandations des Bonnes Pratiques ; 2014 p. 32-33
- (39) Organisation Mondiale de la Santé. Directive de l'OMS sur les politiques de prix des médicaments par les pays membres. Recommandations pour l'utilisation des prix de référence externe ; 2015. p. 13-16
- (40) Reuters. Gilead parie 11 milliards de dollars sur l'hépatite dans l'acquisition de Pharmasset; 2011. [En ligne]. 2011 [cité le 24 Juin 2017]. Disponible: <https://www.reuters.com/article/us-gilead-pharmasset/gilead-bets-11-billion-on-hepatitis-in-pharmasset-deal-idUSTRE7AK0XU20111121>
- (41) Organisation Mondiale de la Santé. Directive de l'OMS sur les politiques de prix des médicaments par les pays membres. Introduction. 2015 ; p 1-2
- (42) Gateaux V, Heitz J. L'accès aux médicaments : un défi pour l'industrie pharmaceutique. Introduction. 2008 ; p 3-4
- (43) Département étasunien de la Santé et des Services Humains. Déterminants de l'utilisation des soins de santé. 2004 ; p 6

- (44) Commission Européenne. Fixation des prix par référencement externe des produits de santé: considérations basés sur des modèles de simulation pour la coordination transfrontalière. Discussion. 2014 ; p 100 – 106
- (45) Lhoste F. Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix. Introduction : Prix, valeur(s) et confiance. 2012 ; p 68 – 70
- (46) Robinson J. Médicaments : accès au marché, arbitrage des valeurs, fixation des prix. L'évolution des stratégies des assureurs pour gérer les médicaments aux Etats-Unis. 2012 ; p 70 – 72
- (47) McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Une augmentation du contrôle des coûts ET de l'efficacité comparée. 2013 ; p 5 – 6
- (48) McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Un précédent pour le changement chez les Big Pharma. 2013 ; p 12
- (49) Paillé J. Trump devrait finalement avantager l'industrie pharmaceutique avant de baisser les prix des médicaments; 2017. [En ligne]. 2017 [cite le 17 Décembre 2017]. Disponible: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/trump-devrait-finalement-avantager-l-industrie-pharmaceutique-avant-de-baisser-les-prix-des-medicaments-741201.html>
- (50) Abecassis P. Coutinet N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. Un environnement économique en total bouleversement. 2008 ; p 112 – 122
- (51) McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Le coût de l'inaction. 2013 ; p 7 – 8
- (52) McClearn C. Croisier T. Mission d'accès au marché des Big Pharma. Transformation organisationnelle : élever l'accès au marché. 2013 ; p 9 – 11

- (53) Directoire International des histoires des entreprises, Vol. 50. St. James Press. Histoire d'AstraZeneca. 2003 [En ligne]. 2003 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <http://www.fundinguniverse.com/company-histories/astrazeneca-plc-history/>
- (54) AstraZeneca France. Notre Société. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <https://www.astrazeneca.fr/notre-societe/astrazeneca-france.html>
- (55) Site Global d'AstraZeneca. AstraZeneca à Gaithersburg. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <https://www.astrazeneca.com/our-science/gaithersburg.html>
- (56) AstraZeneca Etats-Unis. Nos bâtiments. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 22 Octobre 2017]. Disponible : <https://careers.astrazeneca.com/locations/united-states>
- (57) Eureka Santé par Vidal. Crestor – Hypolipémiant. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 11 décembre 2017]. Disponible : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1496-CRESTOR.html>
- (58) Eureka Santé par Vidal. Inexium – Anti sécrétoire gastrique. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 21 Octobre 2017]. Disponible : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp746-INEXIUM.html>
- (59) Vidal par Paitraud D. Osimertinib (TAGRISSO): nouveau principe actif dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 21 Octobre 2017]. Disponible : https://www.vidal.fr/actualites/19520/osimertinib_tagrisso_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_bronchique_non_a_petites_cellules/

- (60) Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 26 novembre 2003 sur le Crestor. Conclusions ; 2003. p. 6-8
- (61) FiercePharma. Le Crestor d'AstraZeneca reçoit une impulsion de Cigna après leur accord sur les analyses de données. 2014. [En ligne]. 2014 [cité le 11 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.fiercepharma.com/sales-and-marketing/astrazeneca-s-crestor-gets-a-boost-from-cigna-data-crunching-deal>
- (62) New York Times. Le générique de Crestor obtient l'approbation, mettant à mal AstraZeneca. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 11 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.nytimes.com/2016/07/21/business/generic-crestor-wins-approva-dealing-a-blow-to-astrazeneca.html>
- (63) Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 18 décembre 2002 sur l'Inexium. Conclusions ; 2002. p. 7-10
- (64) *UK Business Insider*. Voilà comment un médicament à 50 dollars finit par vous coûter 700 dollars dans le système de santé des Etats-Unis. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 24 Octobre 2017]. Disponible: <http://uk.businessinsider.com/pharmacists-blame-pbms-for-high-cost-of-nexium-2016-10?r=US&IR=T>
- (65) Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 21 février 2001 sur le Mopral. Conclusions ; 2001. p. 5-10
- (66) *Wall Street Journal*. Le fabricant de Prilosec fait passer les utilisateurs au Nexium, en contrecarrant les génériques. 2002. [En ligne]. 2002 [cité le 11 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.wsj.com/articles/SB1023326369679910840>
- (67) Bernstein AB, Hing E., Santé aux Etats-Unis, tendances d'utilisation. Tendances d'utilisation selon la condition, le médicament, la procédure, le résultat et lieu de soins ; 2003. p. 66

- (68) Commission de la Transparence, Avis de la Commission du 21 Septembre 2016 sur Tagrisso. Conclusions de la Commission ; 2016. p. 15-16
- (69) Reuters. Le médicament Tagrisso d'AstraZeneca devrait coûter 12.750 dollars par mois. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 24 Octobre 2017]. Disponible: <http://www.reuters.com/article/us-astrazeneca-cancer-tagrisso/astrazenecas-tagrisso-to-cost-12750-for-a-months-supply-idUSKCN0T61J420151117>
- (70) Wheate N. The conversation. Dose hebdomadaire : Lipitor, le médicament le plus vendu de tous les temps. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 24 Octobre 2017]. Disponible: <https://theconversation.com/weekly-dose-lipitor-the-highest-selling-drug-of-all-time-55706>
- (71) Bernard S. *PharmaVoice*. Contre-attaque compétitive. Plans de contre-attaque afin de devancer et de se défendre face au lancement d'un produit compétitif. 2008 ; p.1-3
- (72) Sinkinson M. Starc A. Demande à ton médecin ? Publicité directe au consommateur des médicaments. Mise en place. 2017 ; p 5 – 6
- (73) Statista, le portail des statistiques. Part de marché des inhibiteurs de l'HMG-CoA par prescription aux Etats-Unis en 2013. 2014. [En ligne]. 2014 [cité le 12 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.statista.com/statistics/311999/cholesterol-lowering-drugs-by-us-prescription-market-share/>
- (74) Salazar D. Brevets des médicaments sur le point d'expirer pour les médicaments contre le cholestérol et contre le VIH. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 12 Décembre 2017]. Disponible : http://www.drugstorenews.com/wp-content/uploads/2016/03/GenericReport_2016.Pdf
- (75) Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins. Un potentiel d'économies majeur pour l'équilibre du système. 2013 ; p. 10-11

- (76) Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins. Des progrès réalisés mais une structure de consommation qui demeure en décalage avec les recommandations sanitaires et les pratiques européennes. 2013 ; p. 7-9
- (77) FiercePharma. Le pari d'AstraZeneca de protéger le Crestor échoue car le juge refuse de bloquer des nouveaux génériques. 2016. [En ligne]. 2016 [cité le 13 Décembre 2017]. Disponible : <https://www.fiercepharma.com/pharma/astrazeneca-s-bid-to-protect-crestor-fails-as-judge-refuses-to-block-new-generics>
- (78) Kesselheim A. Le prix élevé des médicaments soumis à prescription aux Etats-Unis. Origines et perspectives de réforme; 2016 p.858-871
- (79) Boukris S. Médicaments génériques, la grande arnaque. Sur le terrain, un vent de contestation souffle sur les génériques ; 2014 p.84-101
- (80) Hess J. Litalien S. Bataille pour le marché: les armes secrètes des entreprises pharmaceutiques célèbres que les fabricants de médicaments génériques doivent connaître. Cas d'étude: la substitution nouvelle generation du Prilosec par le Nexium. 2005; p24-26
- (81) Boukris S. Médicaments génériques, la grande arnaque. La communication sur les génériques. 2014 ; p.137-152
- (82) Taylor P. PMLive. AstraZeneca fixe le prix du nouveau médicament contre le cancer du poumon Tagrisso. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 30 Octobre 2017]. Disponible: http://www.pmlive.com/pharma_news/az_sets_price_of_new_lung_cancer_drug_tagrisso_868703
- (83) Mordock J. DelawareOnline. Comment le médicament AstraZeneca a eu une autorisation rapide. 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 30 Octobre 2017].

Disponible: <http://www.delawareonline.com/story/money/2015/11/17/how-az-drug-got-fast-approval/75945978/>

- (84) Site Global D'AstraZeneca. Tagrisso d'AstraZeneca montre du potentiel comme traitement de première ligne dans le cancer du poumon à mutation EGFR au congrès ESMO 2017. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 30 Octobre 2017]. Disponible: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-tagrisso-shows-potential-as-a-new-standard-of-care-in-1st-line-egfr-mutated-lung-cancer-at-esmo-2017-congress-08092017.html>
- (85) Institut de Veille Sanitaire. Cancer du poumon. 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 31 Octobre 2017]. Disponible: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-poumon>
- (86) Howard T. *Proactiveinvestors*. Tagrisso d'AstraZeneca contre le cancer du poumon considéré comme percée thérapeutique par la FDA 2017. [En ligne]. 2017 [cité le 31 Octobre 2017]. Disponible: <http://www.proactiveinvestors.co.uk/companies/news/185252/astrazenecas-tagrisso-lung-cancer-drug-granted-breakthrough-therapy-designation-by-us-fda-185252.html>

Annexes

Annexe 1 : Indicateurs généraux aux Etats-Unis et en France (OCDE 2005)	107
Annexe 2 : Le système de santé français	108
Annexe 3 : Le système de santé des Etats-Unis.....	109
Annexe 4 : Dépenses totales de santé en pourcentage du PIB et pourcentage des dépenses publiques dans le total des dépenses de santé	110
Annexe 5 : Classement de sept pays européens en termes de consommation de drogues en 2006 et 2009.....	111
Annexe 6 : Classement des 20 plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales.....	112
Annexe 7 : Politique de tarification en France après autorisation de mise sur le marché (AMM)	113
Annexe 8 : Diagramme de développement des médicaments et la place des acteurs externes sur celui-ci	114

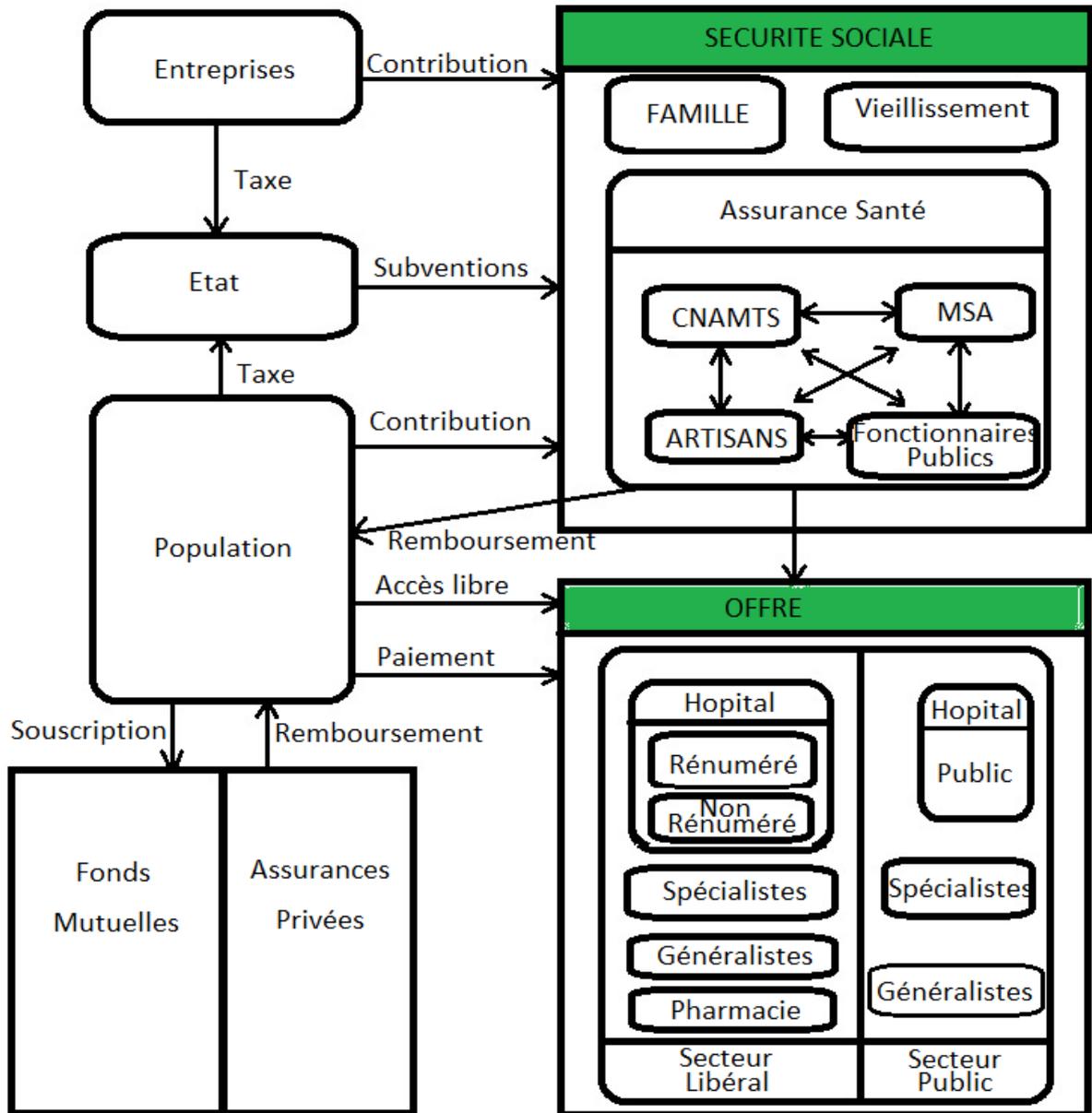
Annexe 9 : La chaîne de valeur des soins de santé aux États-Unis (ci-dessus) et la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique (ci-dessous).....	115
Annexe 10 : Liste des plus grandes transactions de fusions et acquisitions dans le secteur pharmaceutique et de la Santé entre 1995 et 2014	116
Annexe 11 : Pharmacie et Santé – Comparaison des politiques de prix et de régulation du médicament en France et aux Etats-Unis.....	117
Annexe 12 : Comparaison entre l'Europe et les Etats-Unis des prix moyens des dix médicaments blockbusters les plus vendus en Mars 2017	118
Annexe 13 : Analyse SWOT du système de santé et des politiques de prix et d'accès au marché de la France	119
Annexe 14 : Analyse SWOT du système de santé et des politiques de prix et d'accès au marché des Etats-Unis.....	120
Annexe 15 : Vue d'ensemble du référencement international des prix des médicaments entre les pays d'Europe	121

Annexe 1 : Indicateurs généraux aux Etats-Unis et en France (OCDE 2005)⁸⁷

Indicateur	France	Etats-Unis
<i>Démographie et Economie</i>		
Population totale (2004)	60.200.000	293.655.000
Population au-delà de 65 ans (2004)	16,3%	12,4%
PIB par habitant (parité de pouvoir d'achat) (2004)	\$29.600	\$39.700
Croissance moyenne du PIB (1994-2004)	2,3%	3,3%
Taux de chômage (2004)	10,1%	5,5%
Impôts sur le revenu en % des recettes totales (2002)	17,3%	37,7%
Taxes sur les biens et services en % des recettes totales (2002)	25,4%	17,6%
Moyenne du revenu disponible par travailleur en % du salaire brut (2002)	73,2%	75,7%
<i>Systèmes de soins de santé</i>		
Dépenses de santé du PIB (2003)	10,4%	15,2%
Dépenses de soins de santé par habitant (parité de pouvoir d'achat) (2003)	\$3.048	\$5.711
Part publique de l'ensemble des dépenses de santé (2003)	78,3%	44,6%
Médecins pour 1000 résidents (2004)	3,4	2,4
Consultations médicales par habitant (2003)	6,7	3,9
Lits de soins intensifs par habitant (2004)	1,0	0,7
Lits de soins intensifs pour 1000 habitants	3,8	2,8
Unités d'IRM par million d'habitants (2004)	3,2	5,0
<i>Etat de santé de la population</i>		
Espérance de vie à la naissance en années (2003)	79,4	77,5
Espérance de vie des femmes à 65 ans en années (2002)	21,4	19,5
Espérance de vie des hommes à 65 ans en années (2002)	17,1	16,6
Mortalité infantile pour 1000 naissances vivantes (2003)	4,0	6,9
Consommation de tabac (pourcentage de la population âgée de 15 ans et plus fumant tous les jours) (2002)	26,0%	18,4%
Obèses en pourcentage de la population (indice de masse corporelle > 30 Kg/m ²) (2002)	9,4%	30,6%

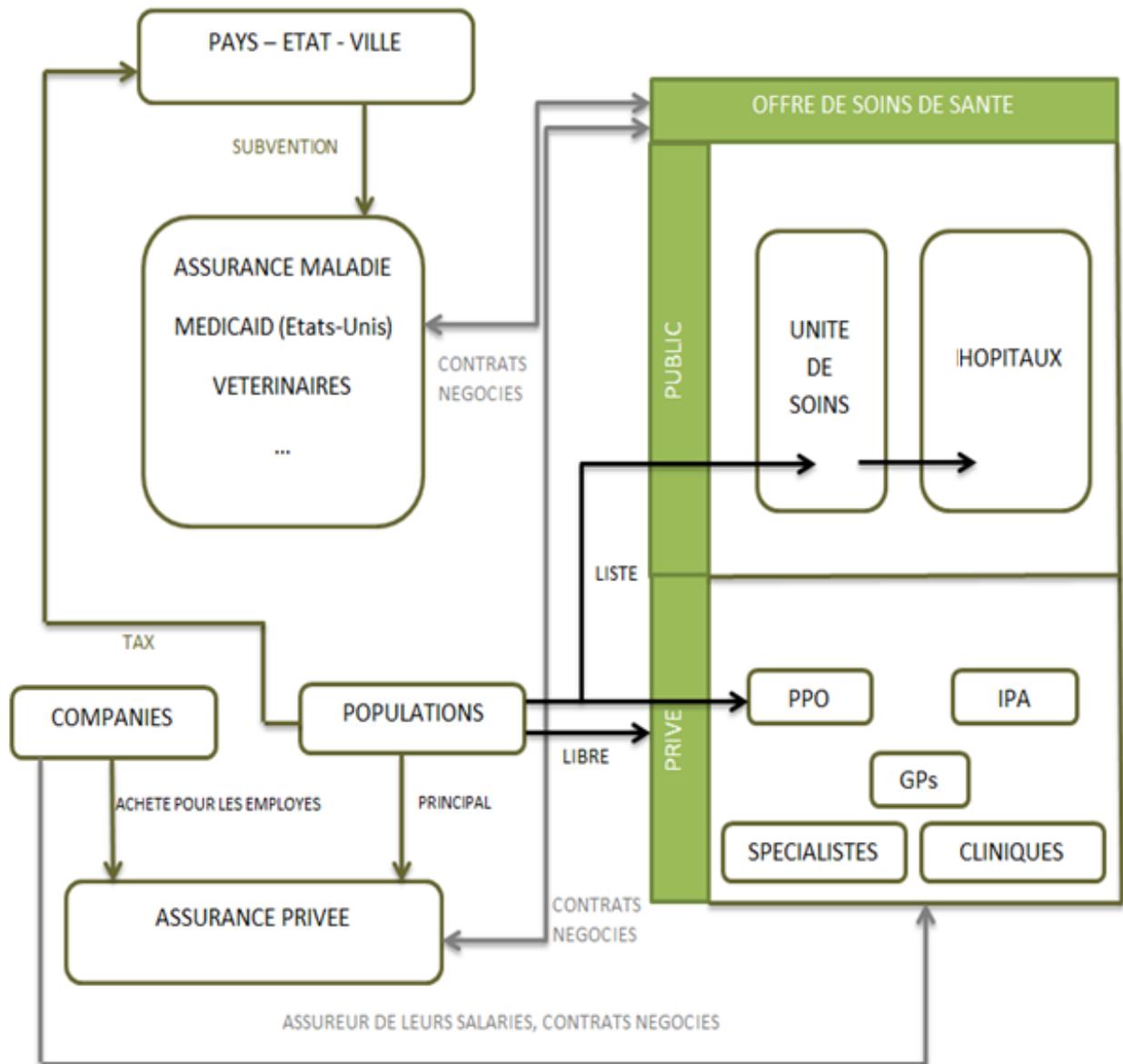
⁸⁷ Dutton P. Diagnostics différentiels. Idéaux communs, Nations divergentes; 2007 p. 7

Annexe 2 : Le système de santé français⁸⁸



⁸⁸ Beresniak A, Duru G. Economie de la santé. Les systèmes de santé dans l'Union Européenne; 2008. p. 21

Annexe 3 : Le système de santé des Etats-Unis⁸⁹



Note :

- PPO: *Preferred Provider Organization* : Correspond à un groupement de professionnels de santé
- IPA : *Independent Practice Association* : Correspond aux professionnels de santé indépendants
- GPs : *General Practitioners* : Médecins Généralistes

⁸⁹ Beresniak A, Duru G. Economie de la santé. Les systèmes de santé dans l'Union Européenne; 2008 p. 42

Annexe 4 : Dépenses totales de santé en pourcentage du PIB et pourcentage des dépenses publiques dans le total des dépenses de santé⁹⁰

DEPENSES TOTALES DE SANTE	EN POURCENTAGE DU PIB			
	1980	1990	2000	2006
Allemagne	8,7	8,5	10,6	10,6
Canada	7,1	9	8,9	10
Danemark	9,1	8,5	8,4	9,5
Espagne	5,4	6,7	7,5	8,4
Etats-Unis	8,7	11,9	13,1	15,3
France	7,1	8,6	9,3	11
Grèce	6,6	7,4	9,7	9,1
Italie		8	8,1	9
Japon	6,4	5,9	7,6	8,1
Norvège	6,9	7,7	7,7	8,7
Pays-Bas	7,5	8	8,2	9,5
Portugal	5,6	6,2	9,2	10,2
Royaume-Uni	5,6	6	7,3	8,4
Suède	8,8	8,2	8,4	9,2

PART DES CHARGES PUBLIQUES DANS LES FRAIS TOTAUX DE SANTÉ (En pourcentage)			
Allemagne	76,9	Italie	77,2
Canada	70,4	Japon	81,3
Danemark	84,1	Norvège	83,6
Espagne	71,2	Pays-Bas	62,5
Etats-Unis	45,8	Portugal	70,6
France	79,7	Royaume-Uni	87,3
Grèce	61,6	Suède	81,7

⁹⁰ Palier B, La réforme des systèmes de santé. La diversité des systèmes de santé ; 2009, p. 54 and 35 respectivement.

Annexe 5 : Classement de sept pays européens en termes de consommation de drogues en 2006 et 2009⁹¹

CLASSEMENT DE SEPT PAYS SELON LA CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS PAR UNITÉ STANDARD EN 2006 ET 2009					
	2006		2009		Evolution annuelle moyenne 2006-2009
	Unité standard par résident	Rang	Unité standard par résident	Rang	
France	375	2	382	2	0,5 %
Allemagne	290	4	329	4	4,3 %
Italie	261	6	298	6	4,5 %
Pays-Bas	277	5	310	5	3,8 %
Espagne	334	3	382	2	4,6 %
Suisse	209	7	228	7	2,9 %
Royaume-Uni	419	1	456	1	2,9 %
Moyenne	328	/	360	/	3,2 %

⁹¹ Belis-Bergouignan MC, Montalban M, Sakiņ ME, Smith A. L'industrie pharmaceutique, règles, acteurs et pouvoir. Une demande construite sociale et politiquement ; 2011 p. 53-92

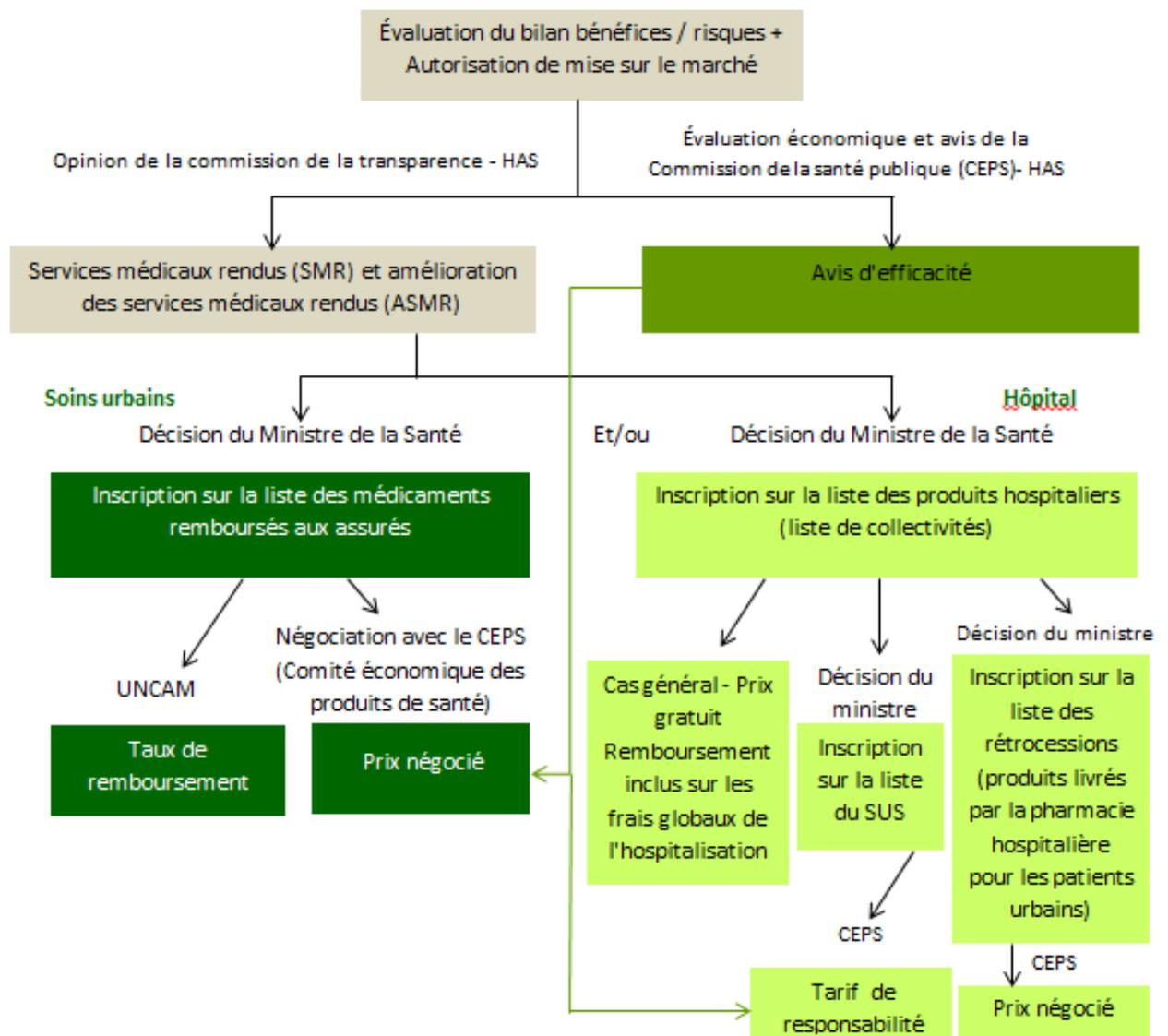
Annexe 6 : Classement des 20 plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales⁹²

LES 20 PLUS GRANDES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES DU MONDE SELON LE CHIFFRE D'AFFAIRES TOTAL EN 2012 – EN MILLIARDS DE \$ -

NOM	PAYS	CHIFFRE D'AFFAIRES	RESULTATS NETS	DIVIDENDES PAYES	ACHAT DE PARTS	DEPENSES DE R&D	TURNOVER PHARMACEUTIQUE
1. JOHNSON & JOHNSON	Etats-Unis	67,22	10,85	6,61	0	7,67	25,35
2. Pfizer Inc.	Etats-Unis	58,99	14,57	6,53	8,23	7,87	51,21
3. Novartis AG	Suisse	56,67	9,51	6,03	0,51	9,33	46,74
4. Bayer AG	Allemagne	51,10	3,14	1,76	0	3,87	14,38
5. Roche Holding AG	Suisse	48,51	10,17	6,28	0,32	10,19	39,48
6. Merck & Co Inc.	Etats-Unis	47,27	6,17	5,12	2,59	8,17	41,52
7. Sanofi	France	44,91	6,38	4,48	1,06	6,33	42,11
8. GlaxoSmithKline PLC	Royaume-Uni	41,88	7,52	6,09	3,95	6,29	33,78
9. Abbott Laboratories	Etats-Unis	39,87	5,96	3,18	2,36	4,32	23,13
10. AstraZenaca PLC	Royaume-Uni	27,97	6,33	3,67	2,64	5,24	27,97
11. Eli Lilly and Company	Etats-Unis	22,60	4,09	2,19	0,72	5,28	20,57
12. Teva Pharmaceuticals Industries Ltd	Israël	20,32	1,96	0,86	1,16	1,36	20,32
13. Takeda Pharmaceutical Company Ltd	Japon	18,76	1,58	1,71	0	3,91	16,89
14. Bristol-Myers Squibb Company	Etats-Unis	17,62	1,96	2,29	2,4	3,90	17,62
15. Amgen Inc	Etats-Unis	17,27	4,35	1,12	4,61	3,38	16,64
16. Otsuka Holdings Co. Ltd	Japon	14,68	1,48	0,35	0,24	2,32	10,25
17. Merk KGaA	Allemagne	14,36	0,73	0,13	0	1,94	7,71
18. Novo Nordisk A/S	Danemark	13,47	3,70	1,34	2,05	1,88	13,47
19. Atellas Pharma. Inc	Japon	12,12	1	0,72	0,6	2,19	12,12
20. Daiichi Sankyo Company Ltd	Japon	12,02	0,8	0,51	0	2,21	11,46

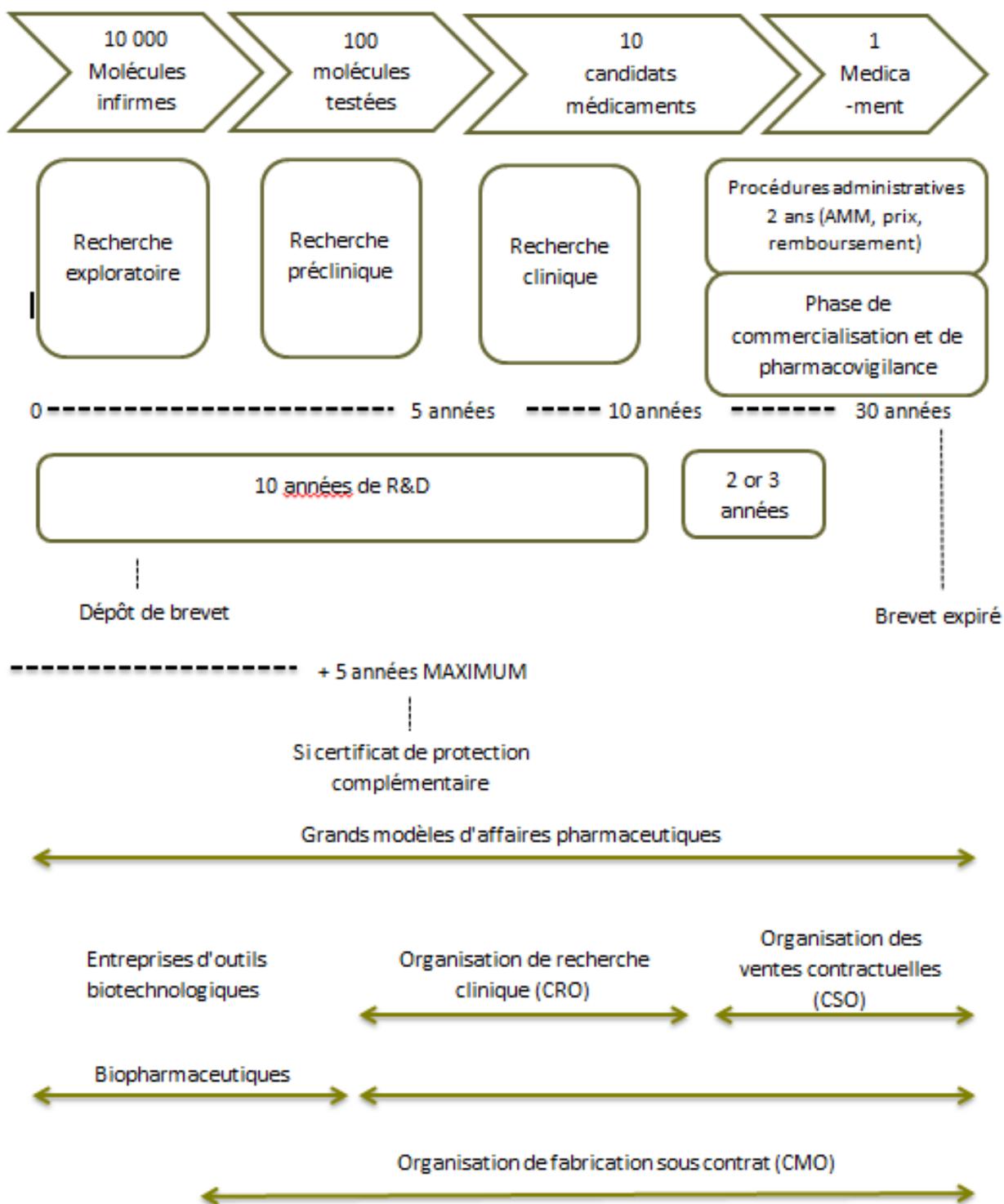
⁹² Belis-Bergouignan MC, Montalban M, Sakingç ME, Smith A. L'industrie pharmaceutique, règles, acteurs et pouvoir. Un système dominé par les firmes multinationales ; 2011 p. 95-120

Annexe 7 : Politique de tarification en France après autorisation de mise sur le marché (AMM)⁹³



⁹³ Débat Innovation Cancer. Prix après l'Autorisation de Mise sur le Marché Pricing after Marketing Authorization, 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 28 Février 2017]. Disponible : http://www.debat-innovation-cancer.fr/wp-content/themes/bms/_img/autorisation_mise_marche.png

Annexe 8 : Diagramme de développement des médicaments et la place des acteurs externes sur celui-ci⁹⁴

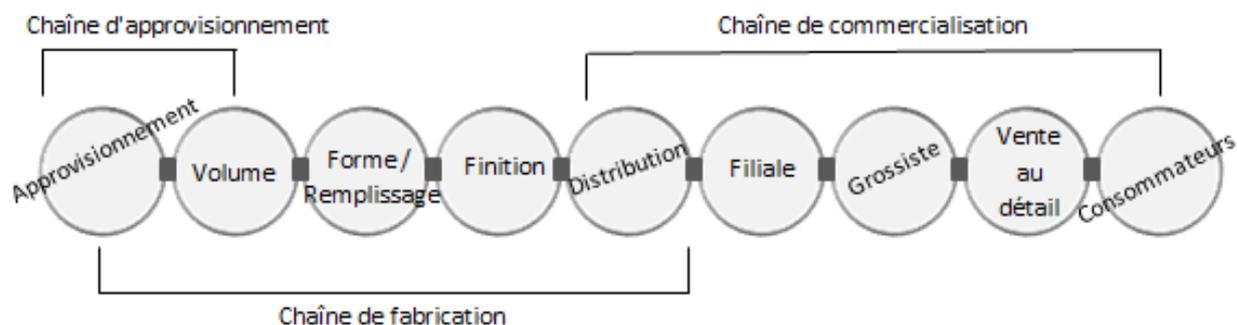


⁹⁴ The Economist. De l'idée au produit: naissance d'un médicament, 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 23 Février 2017]. Disponible : http://leconomiste.com/sites/default/files/medoc_international_099.jpg

Annexe 9 : La chaîne de valeur des soins de santé aux États-Unis (ci-dessus) et la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique (ci-dessous)⁹⁵

Acheteurs	Intermédiaires fiscaux	Fournisseurs de soins	Intermédiaires du produit	Producteurs
Gouvernement	Assureurs	Hôpitaux	Grossistes	Fabricants Pharmaceutiques & biotechnologiques
Employeurs	HMOs	Médecins	Distributeurs par correspondance	Fabricants d'appareils médicaux
Individuels	Gestionnaires de prestations pharmaceutiques	Réseaux de distribution intégrés	Groupements d'achats	Fournisseurs médicaux
Coalitions d'employeurs		Pharmacies		Entreprises De la technologie de l'information

Note : HMOs (*Health Maintenance Organizations*) : Organisations privées de maintien de la santé.



⁹⁵ Burns LR, Northrup J. L'activité de l'innovation thérapeutique. Le secteur pharmaceutique ; 2005 p. 2 et 71 respectivement

Annexe 10 : Liste des plus grandes transactions de fusions et acquisitions dans le secteur pharmaceutique et de la Santé entre 1995 et 2014⁹⁶

Les plus grandes transactions de fusions et acquisitions impliquant des sociétés pharmaceutiques entre 1995 et 2014							
1995	Glaxo	Royaume-Uni	+	Wellcome	Royaume-Uni	→	Glaxo-Wellcome
	Hoechst	Allemagne	+	Marion Merrel Dow	Etats-Unis	→	Hoechst Marion Roussel
	Janssen	Etats-Unis	+	Cilag	Etats-Unis	→	Janssen-Cilag
	Rhone-Poulenc-Rorer	France	+	Fisons	Royaume-Uni	→	Rhone-Poulenc-Rorer
1996	Ciba-Geigy	Suisse	+	Sandoz	Suisse	→	Novartis
1997	Nycomed	Norvège	+	Amersham	Royaume-Uni	→	Nycomed Amersham
	Roche	Suisse	+	Boehringer Mannheim	Allemagne	→	Roche
1999	Astra	Suède	+	Zeneca	Royaume-Uni	→	AstraZeneca
	Sanofi	France	+	Synthelabo	France	→	Sanofi Synthelabo
2000	Rhone-Poulenc-Rorer	France	+	Hoechst Marion Roussel	Allemagne	→	Aventis
	Glaxo-Wellcome	Royaume-Uni	+	SmithKline Beecham	Royaume-Uni	→	Glaxo SmithKline
	Pfizer	Etats-Unis	+	Warner-Lambert	Etats-Unis	→	Pfizer
2001	Pharmacia & Upjohn	Etats-Unis	+	Monsanto	Etat-Unis / Suède	→	Pharmacia Corporation
	Pierre Fabre	France	+	Biomerieux Alliance	France	→	Biomerieux Pierre Fabre
2002	Amgen	Etats-Unis	+	Immunex	Etats-Unis	→	Amgen
2003	Pfizer	Etats-Unis	+	Pharmacia	Etats-Unis	→	Pfizer
	Biogen	Etats-Unis	+	Idec Pharmaceuticals	Etats-Unis	→	Biogen Idec Inc
2004	Sanofi-Synthelabo	France	+	Aventis	France	→	Sanofi-Aventis
	UCB Pharma	Belgique	+	Celltech	Royaume-Uni	→	UCB Pharma
	Boiron	France	+	Dolisos	France	→	Boiron
2005	Fujisawa	Japon	+	Yamanouchi	Japon	→	Astellas Pharma
	Solvay	Belgique	+	Fourrier	France	→	Solvay
	Daiichi	Japon	+	Sankyo	Japon	→	Daiichi Sankyo
	Sandoz	Suisse	+	Hexal	Allemagne	→	Sandoz
	Teva	Israël	+	Ivax	Etats-Unis	→	Teva
	Novartis	Suisse	+	Chiron	Etats-Unis	→	Novartis
2006	Bayer	Allemagne	+	Schering	Allemagne	→	Bayer Schering Pharma
	Nycomed	Danemark	+	Altana	Allemagne	→	Nycomed
	UCB Pharma	Belgique	+	Schwarz	Allemagne	→	UCB Pharma
	Merck KGaA	Allemagne	+	Serono	Italie	→	Merck Serono
2007	Schering-Plough	Etats-Unis	+	Organon	Pays-Bas	→	Schering-Plough
	Mylan	Etats-Unis	+	Merck Generiques	Allemagne	→	Mylan
2008	Celgene	Etats-Unis	+	Pharmion	Etats-Unis	→	Celgene
	Daiichi-Sankyo	Japon	+	Ranbaxy	Inde	→	Daiichi-Sankyo
2009	Pfizer	Etats-Unis	+	Wyeth	Etats-Unis	→	Pfizer
	Merck & Co	Etats-Unis	+	Schering-Plough	Etats-Unis	→	Merck & Co
	Roche	Suisse	+	Genentech	Etats-Unis	→	Roche
	Sanofi-Aventis	France	+	Oenobiol	France	→	Sanofi-Aventis
2010	Abbott	Etats-Unis	+	Solvay	Belgique	→	Abbott
	Novartis	Suisse	+	Alcon	Etats-Unis	→	Novartis
2011	Teva	Israël	+	Ratiopharm	Allemagne	→	Teva
	Sanofi-Aventis	France	+	Genzyme	Etats-Unis	→	Sanofi-Aventis
	Takoda	Japon	+	Nycomed	Suisse	→	Takeda
2012	Teva	Israël	+	Cephalon	Etats-Unis	→	Teva
	Lehning	France	+	Phytosynthese	France	→	Lehning
2013	Ipsen	France	+	Syntaxin		→	Ipsen
2014	Actavis	Irlande	+	Forest Laboratories	Etats-Unis	→	Actavis

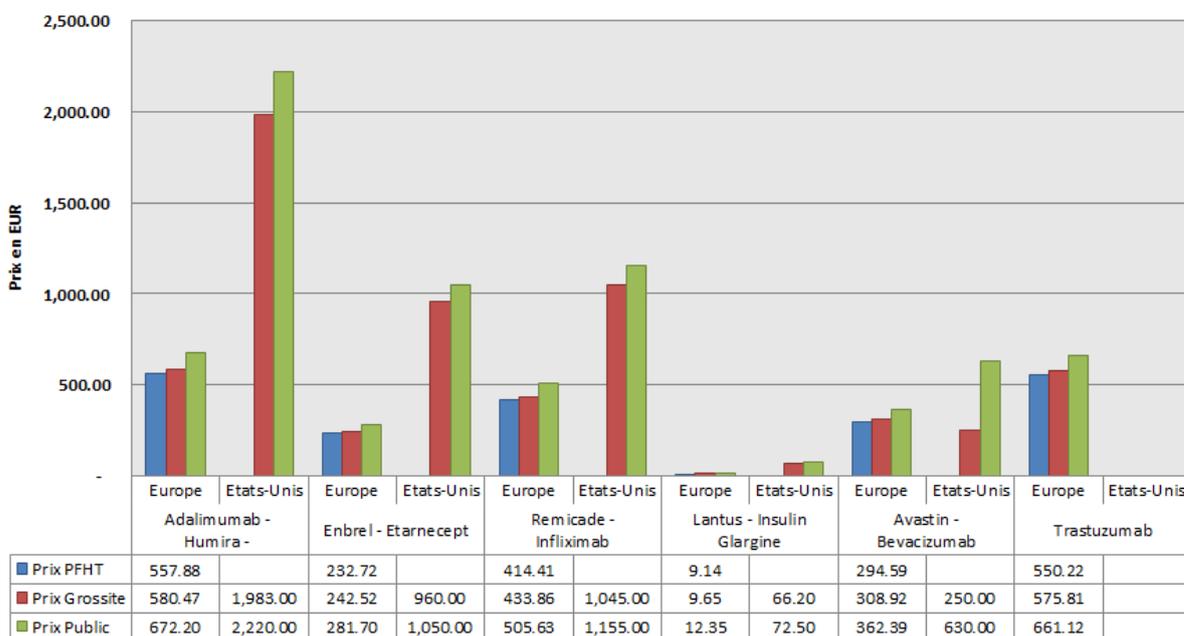
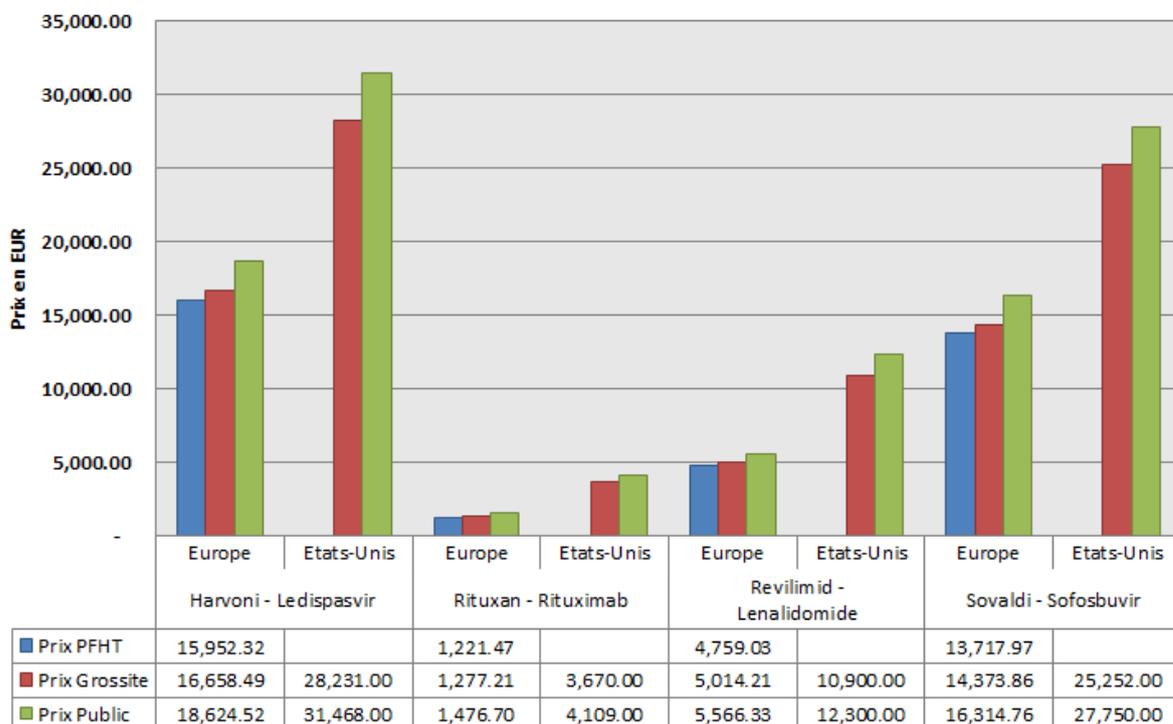
⁹⁶ Leem. Liste des plus grands mouvements de fusions-acquisitions entre 1995 et 2014 dans le secteur de la Santé. 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 2 Mars 2017]. Disponible : http://www.leem.org/sites/default/files/bilan_eco/2014/BD/37.png

Annexe 11 : Pharmacie et Santé – Comparaison des politiques de prix et de régulation du médicament en France et aux Etats-Unis⁹⁷

Politiques de régulation mises en place	France	Etats-Unis
Coupes/Gels de prix	OUI	non
Prix de référence basé sur l'apport thérapeutique	OUI	non
Prix de référence en fonction de l'international	OUI	non
Evaluation pharmacoéconomique	OUI	OUI
Substitution par les génériques	OUI	OUI
Accords de partage des risques	OUI	OUI
Co-paiements	OUI	OUI
Plafonnement de la quantité de médicament	OUI	non
Directives encadrant la prescription	OUI	OUI
Recouvrement fiscal	OUI	non
Plafonnement budgétaire des médecins	OUI	non

⁹⁷ IHS Markit. Base de données réglementaires IHS, Pharma & Santé – Politiques de prix et de régulation. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 12 Avril 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>

Annexe 12 : Comparaison entre l'Europe et les Etats-Unis des prix moyens des dix médicaments blockbusters les plus vendus en Mars 2017⁹⁸



⁹⁸ Medium (Pharma 14.com). Etats-Unis Vs Europe, prix moyen du top 10 des médicaments « blockbusters » pour le mois de Mars 2017. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 18 Juin 2017]. Disponible : <https://medium.com/@Josephcruz464/usa-vs-european-average-prices-22ef44fa4cc9>

Annexe 13 : Analyse SWOT du système de santé et des politiques de prix et d'accès au marché de la France⁹⁹

Forces	Faiblesses
Système de santé efficace	Une différence nord-sud significative en termes d'espérance de vie
95% de la population est couverte par l'assurance maladie obligatoire	Nombre insuffisant de lits d'hôpitaux
Le gouvernement a continué d'augmenter le budget et les dépenses de santé	Les médecins généralistes sont en quantité limitée dans certaines zones rurales
Les femmes françaises ont l'espérance de vie la plus élevée d'Europe, et celle des hommes est supérieure à la moyenne	Pénurie de jeunes médecins à cause du numerus clausus, qui régule le nombre de places disponibles dans les universités
Bon accès aux technologies innovantes	Culture ancrée des droits sociaux, le droit de grève est reconnue constitutionnellement
Haut niveau de consommation et de prescription de médicaments	Un environnement restrictif pour les prix et les remboursements
Un système généreux de remboursement des médicaments	Prix inférieurs à la moyenne européenne
Un accès rapide au marché avec des prix au niveau de la moyenne européenne pour les médicaments innovants	Négociations des prix obligatoires pour accéder au marché public
Une forte protection de la propriété intellectuelle	Coûts de fabrication élevés
Attractif pour la R&D pharmaceutique, avec un réseau de centres de recherche d'excellence important, des incitations fiscales (comme le Crédit d'Impôt Recherche), des partenariats privé-public et des récompenses pour les produits innovants	Exportations parallèles dû aux prix relativement bas en France
	Croissance des ventes de médicaments inférieure à l'inflation
	La vente au détail décline. En 2015, la vente de médicaments au détail ont diminué de 0,2% de 20,2 milliards d'euro après une diminution de 2% en 2014
Opportunités	Menaces
Le vieillissement de la population conduit à l'augmentation de la demande de soins : 19,1% de la population est âgée de 65 ans ou plus en 2015, avec une proportion de personnes âgées de plus de 65 ans qui augmentera de 25,5% d'ici 2050	Le budget de la santé est systématiquement en déficit
Les changements de mode de vie accroissent le fardeau des maladies chroniques, comme les maladies cardio-vasculaires ou le cancer	L'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) est mis en place chaque année par le ministère de la Santé dans le cadre de la fixation du budget de l'année suivante
L'augmentation de la natalité, avec un mini baby-boom depuis l'an 2000	Le budget public pour la santé pour 2017 inclus un maximum de 2,1% de croissance des dépenses annuelles, et nécessite d'économiser 4,1 milliards d'euros. Une utilisation plus large des mesures d'urgence, comme la réduction du prix des médicaments de 500 millions d'euros pour 2017, pour contenir la croissance des dépenses médicamenteuses.
Les dépenses publiques de santé ont augmenté de 2,6% en 2015	Accords avec les pharmaciens incluant des objectifs pour la substitution par les génériques au niveau officiel
Le second plus grand marché pharmaceutique en Europe après l'Allemagne	Généralisation du contrôle des prescriptions à travers des bonus de performance pour les médecins généralistes, liés aux prescriptions des antibiotiques, des arrêts de travail, ou la prescription de génériques.
Les traitements contre le cancer comptent pour presque un tiers des dépenses de médicaments en milieu hospitalier	Des mesures favorisant la rentabilité et la rationalisation des prescriptions des médecins
Pénétration lente mais de plus en plus accrue des génériques : environ 27% en valeur	Renforcement de la pharmacovigilance après l'affaire du Médiator, avec des règles plus strictes pour l'utilisation hors AMM
Déclin des recours contre les génériques à cause des habitudes de prescription et des directives officielles	Les analyses coût-efficacité sont de plus en plus utilisés pour les négociations de prix
La couverture des patients avec des maladies mettant la vie en danger est favorisée. De nouveaux fonds d'innovation dédiés au financement des thérapies innovantes coûteuses ont été créés en 2017	

⁹⁹ IHS Markit. Résumé des données du pays : France. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 18 Avril 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>

Annexe 14 : Analyse SWOT du système de santé et des politiques de prix et d'accès au marché des Etats-Unis¹⁰⁰

Forces	Faiblesses
Le système de santé le plus basé sur le marché au monde, avec des niveaux de demande élevés qui vont probablement s'accroître avec l'assurance maladie universelle; en particulier pour les maladies cardio-vasculaires et métaboliques	Incertitude en regard de la réforme de santé d'Obama et de ses conséquences aux Etats-Unis sous la présidence de Donald Trump
Les dépenses de santé les plus importantes du monde, dépassant 8.000 dollars par personne	Les dépenses de santé est une cause de faillite personnelle, et une partie de la population demeure non-assurée malgré la réforme de santé "Obamacare"
Qualité élevée des hôpitaux, des scientifiques et de la force de travail	Répression disproportionnée sur la sécurité après le retrait du Vioxx (rofecoxib); risque important de litige
Bon accès aux technologies innovantes	Avec les industries pharmaceutiques faisant face à la perte de nombreux brevets, les génériques ont surgi à presque 89% de toutes les prescriptions faites en 2015, au lieu de 63% en 2006
Le système de santé est focalisé sur les mesures curatives plutôt que préventives	Les industries du générique sont très compétitifs à cause de la loi Hatch-Waxman, de ce fait, les litiges ont niveau des brevets sont un obstacle réguliers et compliqués à passer
Sous l'Obamacare, le nombre de personnes non-assurées est passé de 20% à 9%. Des millions d'américains ont accès pour la première fois de leur vie à la couverture santé.	Système d'assurance complexe et alambiqué
Niveau de dépenses pour le médicament élevé	Les régimes assurance/médicaments enregistrés dans les marchés fédéraux et étatiques ont effectués des augmentations à deux chiffres de leurs primes. Cela remet en cause la confiance en la viabilité de la loi "Obamacare"
Accès rapide au marché	
Bonne défense des droits à la propriété intellectuelle	
Le plus grand producteur mondial de médicaments	
L'autorisation de la publicité directe au patient permet de resserrer les liens entre le marketing, la création de la demande et la prise de médicaments	
Opportunités	Menaces
En tant que marché à prix libres, avec des dynamiques socio-économiques sous-jacentes importantes et un processus réglementaire assez rapide, les Etats-Unis demeurent le marché clé pour la plupart des entreprises pharmaceutiques	Sous l'administration du Président Donald Trump, la loi "Obamacare" est menacée; cependant, une incertitude demeure sur le plan de remplacement qui devra assurer l'accès aux soins de manière adéquate
Les efforts de maîtrise des coûts seront insuffisants pour compenser l'élan de croissance provenant de la réforme de santé de l'ancien président Obama	Un risque significatif de contrôles plus important dans la chaîne d'approvisionnement à travers la maîtrise des coûts et les mécanismes de fixation des prix et du remboursement. Comme Medicare et Medicaid sont deux des plus grands contributeurs des dettes à long-terme du pays, une croissance plus faible des dépenses de santé pourraient réduire la pression par rapport à des coupes massives de prix ou d'augmentation des taxes
Le plus grand marché pharmaceutique mondial	Les mesures de coupes des prix au niveau de la santé sous la loi "Obamacare", dont les coupes planifiées au niveau de Medicare, vont freiner la croissance des dépenses de santé
Prix avantageux pour l'innovation	La compétition des génériques sera encore plus importantes, les risques au niveau de la productivité de la R&D vont croître encore davantage. Le financement provenant du Venture Capital pour la R&D s'épuise dans un environnement davantage empreint d'aversion au risque
Lobby pharmaceutique fort	

¹⁰⁰ IHS Markit. Résumé des données du pays : Etats-Unis. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 18 Avril 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>

Annexe 15 : Vue d'ensemble du référencement international des prix des médicaments entre les pays d'Europe¹⁰¹

	AT	BE	BU	CH	CY	CZ	DE	DK	EE	EL	ES	FI	FR	HR	HU	IE	IS	IT	LT	LU	LV	MT	NL	NO	PL	PT	RO	SE	SI	SK	UK	N° d'états référencés
Autriche (AT)																																24
Belgique (BE)																																26
Bulgarie (BG)																																12
Suisse (CH)																																6
Chypre (CY)																																4
Tchéquie (CZ)																																19
Allemagne (DE)																																15
Danemark (DK)																																9
Estonie (EE)																																4
Grèce (EL)																																22
Espagne (ES)																																16
Finlande (FI)																																29
France (FR)																																4
Croatie (HR)																																3
Hongrie (HU)																																31
Irlande (IE)																																9
Islande (IS)																																4
Italie (IT)																																27
Lithuanie (LT)																																8
Luxembourg (LU)																																1
Lettonie (LV)																																7
Malte (MT)																																11
Pays-Bas (NL)																																4
Norvège (NO)																																9
Pologne (PL)																																31
Portugal (PT)																																3
Roumanie (RO)																																12
Suède (SE)																																0
Slovénie (SI)																																3
Slovaquie (SK)																																27
Royaume-Uni (UK)																																0
Fréquence de référencement	16	15	9	2	10	13	17	15	12	13	16	15	19	5	13	13	3	15	14	9	11	8	15	6	10	13	10	13	13	16	17	

Légende :

- Bleu foncé :
 - la France (FR) référence un état étranger (Allemagne [DE], Espagne [ES], Italie [IT], Royaume-Uni [UK] soit 4 pays)
 - ou est référencée par un état étranger (19 pays au total référencent la France)
- Bleu clair :
 - l'état étranger référence un autre état étranger
 - ou est référencé par un autre état étranger

¹⁰¹ Commission Européenne. Fixation des prix par référencement externe des produits de santé: considérations basés sur des modèles de simulation pour la coordination transfrontalière. Introduction et contexte basé sur la revue de littérature et sur la consultation des parties prenantes; 2013. p. 16-32

Biographie des annexes

- (1) Dutton P. Diagnostics différentiels. Idéaux communs, Nations divergentes; 2007 p. 7
- (2) Beresniak A, Duru G. Economie de la santé. Les systèmes de santé dans l'Union Européenne; 2008. p. 21
- (3) Beresniak A, Duru G. Economie de la santé. Les systèmes de santé dans l'Union Européenne; 2008 p. 42
- (4) Palier B, La réforme des systèmes de santé. La diversité des systèmes de santé ; 2009, p. 54 and 35 respectivement.
- (5) Belis-Bergouignan MC, Montalban M, Sakinç ME, Smith A. L'industrie pharmaceutique, règles, acteurs et pouvoir. Une demande construite sociale et politiquement ; 2011 p. 53-92
- (6) Belis-Bergouignan MC, Montalban M, Sakinç ME, Smith A. L'industrie pharmaceutique, règles, acteurs et pouvoir. Un système dominé par les firmes multinationales ; 2011 p. 95-120
- (7) Débat Innovation Cancer. Prix après l'Autorisation de Mise sur le Marché Pricing after Marketing Authorization, 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 28 Février 2017]. Disponible : http://www.debat-innovation-cancer.fr/wp-content/themes/bms/_img/autorisation_mise_marche.png
- (8) The Economist. De l'idée au produit: naissance d'un médicament, 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 23 Février 2017]. Disponible : http://leconomiste.com/sites/default/files/medoc_international_099.jpg
- (9) Burns LR, Northrup J. L'activité de l'innovation thérapeutique. Le secteur pharmaceutique ; 2005 p. 2 et 71 respectivement

- (10) Leem. Liste des plus grands mouvements de fusions-acquisitions entre 1995 et 2014 dans le secteur de la Santé. 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 2 Mars 2017]. Disponible : http://www.leem.org/sites/default/files/bilan_eco/2014/BD/37.png
- (11) IHS Markit. Base de données réglementaires IHS, Pharma & Santé – Politiques de prix et de régulation. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 12 Avril 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>
- (12) Medium (Pharma 14.com). Etats-Unis Vs Europe, prix moyen du top 10 des médicaments « blockbusters » pour le mois de Mars 2017. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 19 Juin 2017]. Disponible : <https://medium.com/@Josephcruz464/usa-vs-european-average-prices-22ef44fa4cc9>
- (13) IHS Markit. Résumé des données du pays : France. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 18 Avril 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>
- (14) IHS Markit. Résumé des données du pays : Etats-Unis. 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 18 Avril 2017]. Disponible : <http://myinsight.ihsglobalinsight.com/servlet/cats?documentID=2966796&serviceID=9662&pageContent=art>
- (15) Commission Européenne. Fixation des prix par référencement externe des produits de santé: considérations basés sur des modèles de simulation pour la coordination transfrontalière. Introduction et contexte basé sur la revue de littérature et sur la consultation des parties prenantes; 2013. p. 16-32

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1



ISPB FACULTE DE PHARMACIE



Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant et du Président du jury

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BIGUEUR Ronan

**Prix et accès au marché en France et aux Etats-Unis :
Études de cas stratégiques pour les industriels du médicament**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018

RESUME

La France et les Etats-Unis ont des systèmes de santé qui divergent tant dans leurs fondements que leurs fonctionnements, mais qui font face à des difficultés croissantes.

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer le positionnement stratégique des industries pharmaceutiques en France et aux Etats-Unis à l'aide d'études sur le lancement de trois médicaments de l'industrie pharmaceutique AstraZeneca. La problématique de la thèse se situe principalement au niveau du prix et de l'accès au marché des médicaments dans ces deux pays.

Après une approche théorique détaillée concernant la mise en place du prix, de l'accès au marché et de l'incidence du brevet pharmaceutique, l'application concrète se base sur le lancement de trois médicaments distincts d'AstraZeneca qui sont le Crestor®, l'Inexium® et Tagrisso®.

Les trois cas d'études ont permis de révéler chacun des enseignements clés afin de développer un positionnement stratégique cohérent quel que soit le système de santé concerné et le contexte global du marché du médicament.

MOTS CLES

Prix
Accès au marché
Industrie pharmaceutique
Système de Santé

JURY

Mme FERDJAOUI-MOUMJID Nora, Maître de Conférences - Habilitation à Diriger des Recherches

M. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférences – Docteur en Pharmacie

M. LOCHER François, Professeur – Praticien Hospitalier - Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 30 Mars 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

5, Rue Henri Savalle – 95450 Vigny