# Politique d'austérité et politique du médicament en France et au Royaume-Uni : une analyse de leurs répercussions sur le modèle de production pharmaceutique

*Philippe ABECASSIS et Nathalie COUTINET* [1]

*L'austérité est un médicament destiné à réduire les symptômes de la dette et du déficit et à soigner la récession. Elle consiste à diminuer les dépenses médicales en matière de couverture médicale, d'assistance aux chômeurs et d'aides au logement.*

Stuckler et Basu (2013), Préface.

*Les politiques d'austérité instaurées en France et au Royaume-Uni depuis les années 1990, renforcées après la crise de 2008, ont conduit à une rationalisation drastique des dépenses de santé, en particulier pour les dépenses de médicaments qui représentent une part importante des dépenses de santé. Bien que les politiques menées dans les deux pays semblent très différentes, cette rationalisation a pris la forme d'une privatisation accrue, d'un durcissement des mécanismes de contrôle des prix des médicaments les plus coûteux et d'incitations à la consommation de médicaments les moins chers, comme les génériques. Les firmes pharmaceutiques n'ont pourtant pas beaucoup souffert de ces mesures. Si elles ont d'abord réagi en acceptant provisoirement de développer la production de médicaments génériques, elles ont, à partir de 2012, déployé un nouveau modèle de production de médicaments innovants à prix élevés, fondé sur les biotechnologies et la médecine personnalisée. Cette stratégie, menée avec la bienveillance des systèmes de santé, s'appuie sur une production externalisée permettant aux firmes de réduire leurs risques financiers et de réaliser d'importants profits.*

1. CEPN, CNRS 7234 – Université Paris 13.

Les politiques d'austérité mises en place après la crise de 2008 ont profondément transformé les services publics, en particulier les services de protection sociale. Aux restrictions budgétaires ponctuelles de 2008-2009 ont succédé des transformations structurelles, des réformes visant à contenir durablement ce qui est considéré comme des dérapages budgétaires [2]. Globalement, sur la base de méthodes et de raisonnements dits rationnels fondés sur des processus d'évaluation comptable de l'action publique, ces réformes guidées par l'orthodoxie budgétaire ont parachevé le processus de privatisation et d'externalisation des services publics, réduisant d'autant le périmètre, voire la notion même de service public de protection sociale.

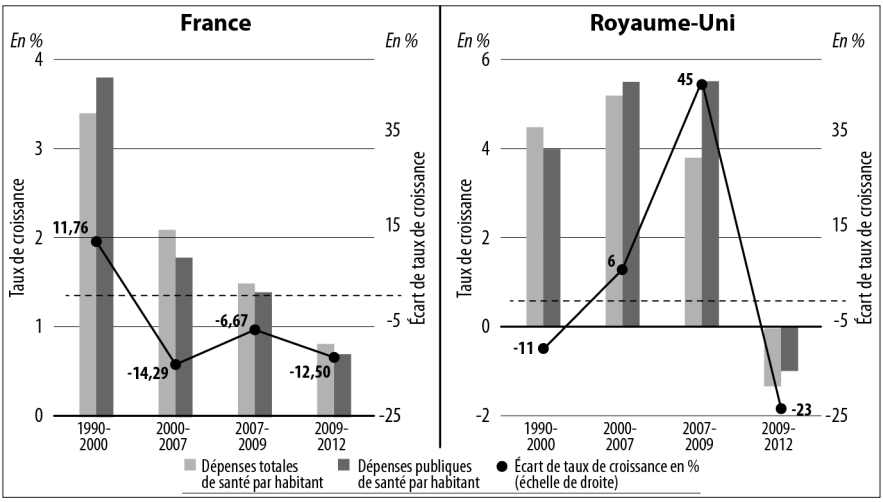
Le secteur de la santé, en raison de son poids dans la dépense publique et de son taux de croissance naturellement supérieur à celui du PIB, quel que soit le pays et le système de santé proposé, a été l'un des secteurs les plus touchés par les réformes, celles-ci ayant débuté bien avant la crise de 2008. À ce titre, le secteur de la santé a constitué un terrain expérimental initié dès la fin des années 1960 avec des programmes de rationalisation des choix budgétaires dans plusieurs pays [3]. C'est aussi un précurseur avec, par exemple, la mise en place des premières réformes d'austérité dans le cadre de la « maîtrise médicalisée de l'évolution des dépenses de santé » en France (1996) ou la réforme initiée par Margaret Thatcher en 1991, visant à séparer les fonctions d'acheteur et de fournisseur de soins afin d'introduire des mécanismes de marché entre fournisseurs.

Les réformes et leurs effets dépendent cependant de la nature et de l'organisation des systèmes de santé en œuvre dans chaque pays. Ce travail se propose d'illustrer ces différences en analysant les réformes dans deux pays comparables, la France et le Royaume-Uni, mais dont les choix en termes d'organisation, de financement et de dispensation des soins de santé ont été radicalement différents : le Royaume-Uni étant souvent désigné comme un archétype de modèle beveridgien, la France comme modèle bismarckien.

La comparaison de l'évolution des dépenses totales et des dépenses publiques dans les deux pays montre qu'en France, jusqu'en 2000, le taux de croissance des dépenses publiques de santé est supérieur à celui des dépenses totales de santé (graphique 1). Cette tendance s'inverse à partir de 2000. Ceci s'explique par une augmentation de la part du financement privé des dépenses totales de santé issue de différentes mesures prises dans le but de maîtriser les dépenses publiques. Au Royaume-Uni, entre 2000

2. Sur ces deux formes conjoncturelle et structurelle, d'austérité, voir les numéros spéciaux de la *Chronique internationale de l'IRES* : « L'État social à l'épreuve de l'austérité » (Ires, 2010) et « Santé, éducation : services publics dans la tourmente » (Ires, 2014).
3. Program, Planning, Budgeting System aux États-Unis, RCB en France. À la fin des années 1970, Margaret Thatcher introduit la notion de « Value for money » au Royaume-Uni (Abecassis, 2014 ; Robelet, 2002).

**Graphique 1. Évolution des dépenses totales et publiques de santé, en termes réels, en France et au Royaume-Uni (1990-2012)**




Note : taux de croissance annuel.
Sources : données OCDE.

et 2009, le taux de croissance des dépenses publiques de santé est supérieur à celui des dépenses totales. Cet écart est plus marqué sur la période 2007-2009. À partir de 2009, le taux de croissance des dépenses publiques ralentit moins fortement que celui des dépenses totales de santé, laissant supposer que le ralentissement des dépenses publiques n'a pas été compensé par la croissance d'une offre privée duplicative.

Une grande partie des mesures d'austérité appliquées au secteur de la santé concernent le médicament. C'est en effet l'un des postes de dépenses les plus importants. Les pays de l'OCDE ont ainsi dépensé environ 800 milliards de dollars en 2013 (698 milliards d'euros) en médicaments ambulatoires et hospitaliers, soit 20 % des dépenses totales de santé. Mais le médicament est aussi particulièrement intéressant en raison de son statut industriel et du poids de son industrie [4]. En effet, le chiffre d'affaires mondial du médicament est de plus de 1 000 milliards de dollars (872 milliards d'euros). Avec 16,2 % du marché européen, la France est le deuxième marché européen derrière l'Allemagne (21,3 %). Le Royaume-Uni est le quatrième marché européen (12,5 %). La France et le Royaume-Uni disposent d'acteurs majeurs au niveau mondial. En France, Sanofi est le troisième producteur mondial et, pour le Royaume-Uni, Astrazeneca et Glaxosmithkline sont respectivement huitième et neuvième mondiaux.

4. Comme les autres biens et services de santé, le médicament est considéré comme un bien tutélaire, c'est-à-dire un bien dont la production et la consommation doivent être encouragées ou modérées car elles sont source d'externalités. Mais le médicament est le seul bien de santé porté par une industrie.

Sans le sortir du champ de l'économie politique de la santé, le poids de l'industrie du médicament lui confère un pouvoir stratégique pouvant aller à l'encontre des objectifs portés par les mesures d'austérité, voire une forme de justification à agir pour des raisons économiques, à l'encontre des objectifs publics. Dans ces conditions, les réformes ne peuvent plus être simplement discrétionnaires, elles doivent emporter l'adhésion de l'industrie.

L'important volet consacré à la politique du médicament en France et au Royaume-Uni, en particulier depuis 2008, a impacté le modèle de production du médicament dans une période où les « big pharma [5] » étaient confrontés à un processus structurel plus large de transformation de leur modèle de production. L'objectif de ce travail est de montrer comment les réformes issues des politiques d'austérité, en composant avec les évolutions et les stratégies des firmes, ont contribué, voire accéléré ce processus de transformation du modèle de production. Pour ce faire, la contribution est organisée en quatre temps : une analyse des évolutions des systèmes de santé en France et au Royaume-Uni et du rôle des réformes dans le processus de privatisation de ces systèmes (I) ; une présentation des marchés et des instruments de la politique du médicament (II) et des modalités d'utilisation de ces instruments pour réguler les dépenses de médicaments, notamment à travers le contrôle des prix (III) ; les transformations du modèle de production des médicaments et l'influence des réformes sur ce processus (IV).

## I. L'austérité : un levier des politiques de privatisation des systèmes de santé en France et au Royaume-Uni

Dans beaucoup de pays européens, la volonté de maîtrise des dépenses de santé s'est traduite depuis les années 1980 par des réformes influencées par l'idéologie néolibérale dominante. Celles-ci s'inscrivent dans un triple mouvement : de privatisation ; de mise en œuvre de la « nouvelle gestion publique » et de décentralisation. Le dosage des instruments de réforme reste cependant propre à chaque pays. Le travail de André *et alii* (2016), mené sur quatorze pays de l'Union européenne (UE 15, le Luxembourg étant exclu), permet d'établir une classification des pays en fonction des politiques suivies. Sur le schéma résumant cette classification (voir introduction du numéro), l'axe horizontal ordonne les systèmes de santé selon leur rôle d'offreur de soins (comme au Royaume-Uni) ou de financeur de soins (comme en France pour la médecine de ville). L'axe vertical propose une analyse de la privatisation, c'est-à-dire de l'organisation du transfert du

5. L'expression « big pharma » est utilisée par référence aux laboratoires pharmaceutiques dont les ventes annuelles sont supérieures ou égales à 10 milliards de dollars (8,7 milliards d'euros).

public vers le privé. Les auteurs distinguent un processus de privatisation imposé aux individus qui le subissent, la « privatisation externe », d'un processus de privatisation porté par les individus eux-mêmes, la « privatisation interne » (Batifoulier, 2014). Ainsi, la privatisation externe porte sur les mesures qui développent soit le financement privé dans le cas des assurances sociales, soit les services de soins privés dans le cas de la délivrance de soins. La privatisation interne concerne les mesures visant d'une part les patients pour qu'ils adoptent un « comportement entrepreneurial [6] », d'autre part les professionnels du secteur public (assurances et services de soins) pour qu'ils mettent en œuvre un nouveau mode de gouvernance inspiré par celui des organisations privées (autonomie de gestion, contrainte d'équilibre financier et concurrence).

### *I.1. Les évolutions du système français*

Dans le système de santé français, l'assurance maladie obligatoire est financée par des cotisations sociales employeurs et salariés (64 % des ressources en 2014), une fiscalité dédiée comprenant la contribution sociale généralisée (CSG) et des impôts et taxes affectés (28,8 %) ainsi que des contributions publiques de l'État et autres ressources (7,2 %). Cette protection maladie obligatoire est complétée par une assurance privée couvrant plus de 94 % de la population. Le reste est à la charge des ménages. Les politiques menées durant les années 1990 et 2000 ont conduit à une modification de la structure du financement de l'assurance obligatoire, entraînant à la fois une hausse des contributions de l'État, une baisse de la part des cotisations sociales employeurs et salariés ainsi qu'une augmentation du financement privé du risque maladie. Cette situation est issue de réformes privilégiant une privatisation externe du financement des soins qui a augmenté la participation financière des patients et a délégué une partie de la couverture santé à des organismes privés. Ainsi, la part de l'assurance maladie complémentaire dans le financement de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) est passée de 5,3 % en 1980 à 13,3 % en 2015. Le désengagement de l'assurance maladie obligatoire se traduit donc par une augmentation globale de la part du financement privé de la santé. Les principales mesures sont l'extension du copaiement (à partir de 2008 : franchise de 1 euro pour les consultations médicales et de 0,5 euro par boîte de médicaments) ; l'amplification des déremboursements de médicaments jugés insuffisamment efficaces et l'exclusion de prise en charge de certains

6. Le comportement entrepreneurial fait référence ici aux paradigmes d'opportunité d'affaires et d'innovation proposés par Verstraete et Fayolle (2004) : le comportement entrepreneurial est une initiative portée par un individu (ou plusieurs s'associant pour l'occasion) construisant ou saisissant une opportunité d'affaires dont le profil n'est pas forcément d'ordre pécuniaire, éventuellement *via* organisation. Les meilleures chances de réussite s'appuient sur la capacité des entrepreneurs à chercher et s'approprier les sources d'innovation, les changements et les informations pertinentes.

soins. Le transfert de charge porte très largement sur l'assurance privée, le poids du reste à payer par les patients ayant diminué progressivement (- 0,82 % par an en moyenne) pour devenir l'un des plus faibles en Europe en 2008 (6,8 %). Cependant, ce chiffre masque de nombreuses disparités entre les actes ou les personnes pris en charge à 100 %, comme les plus malades et ceux qui sont soumis à des déremboursements, ou encore entre l'hôpital bien pris en charge et les soins courants ambulatoires, moins bien remboursés. Une des conséquences de ces réformes est l'augmentation du chiffre d'affaires du marché de l'assurance santé privée complémentaire qui est passé de 17 milliards d'euros en 2001 à 33,9 milliards d'euros en 2014 (Abecassis *et al.*, 2014).

Les politiques de santé menées en France sont également marquées par une volonté de rationalisation des dépenses, avec la mise en place d'un nouveau mode de financement de l'hôpital public, la tarification à l'activité (dite T2A, 2005) ; plusieurs mesures d'incitation au développement des médicaments génériques (droit de substitution, 1999) ; l'obligation de prescrire les médicaments en dénomination commune internationale (DCI, 2015) ; l'instauration d'un prix de référence (tarif forfaitaire de responsabilité, 2004) ; le renforcement du contrôle et de la rationalisation de la prescription des médecins *via* différents dispositifs d'amélioration de la qualité tels que les contrats d'amélioration des pratiques individuelles (2009), la rémunération sur objectif de santé publique (2012) ou la loi de « modernisation de notre système de santé » (2016) (Da Silva, 2014).

L'assurance maladie obligatoire couvre aujourd'hui près de 76 % des dépenses de santé des ménages, 92,4 % des dépenses hospitalières et 67,7 % des dépenses ambulatoires (Reynaud *et al.*, 2013). Cependant, si on exclut les malades souffrant d'une pathologie prise en charge à 100 %, la part des dépenses ambulatoires prises en charge par le système obligatoire passe à environ 50 % (Tabuteau, 2013). La conséquence de cette évolution est une augmentation significative des dépenses privées assurées soit directement par les ménages soit *via* les assurances complémentaires.

### *I.2. Les évolutions du système britannique*

Au Royaume-Uni, le National Health Service (NHS) dispose d'un financement public supérieur à celui du système français (près de 79,5 %), complété par des assurances privées supplémentaires et substitutives. Bien que les gouvernements travaillistes aient fortement accru les financements publics sur la période 1997-2010, le NHS souffre depuis le début des années 1990 d'un sous-financement chronique. Censées pallier ce sous-financement, plusieurs réformes introduisent progressivement, à partir de 1991, des mécanismes de marché dans le système national de santé. La première de ces réformes portée par le gouvernement de John Major crée

un marché interne au sein du NHS. La principale mesure permet aux médecins généralistes de disposer d'un budget pour acheter des soins hospitaliers et des actes de médecins spécialistes. En 1999, la réforme proposée par le gouvernement de Tony Blair crée des réseaux de soins, les Primary Care Trusts (PCT) regroupant médecins, infirmiers et représentants des services sociaux et des patients en charge de l'organisation des soins et de la gestion du service de soins. Elle introduit également des dispositifs d'évaluation de la performance. En 2003 et 2004, plusieurs mesures modifient les contrats entre les PCT et le NHS de façon à introduire des primes sur objectifs de pratiques professionnelles et de prescription, définis par des guides de bonnes pratiques. Parallèlement, la réforme des hôpitaux de 2003 amplifie l'autonomie de gestion des établissements publics.

En 2010, avec l'arrivée d'un gouvernement composé d'une alliance entre les libéraux et les conservateurs, les financements baissent nettement. Le NHS manque cruellement de financements et remplit difficilement son rôle. Ceci dégrade la qualité des services fournis, ce qui se traduit par exemple par un accroissement des temps d'attente à l'hôpital, des taux de mortalité évitables des moins de 75 ans plus élevés que dans les pays comparables (environ 25 % au Royaume-Uni contre 18 % en France) ou par d'importantes inégalités d'accès aux soins (Dalingwater, 2015 ; Surender *et al.*, 2015). Les principales réformes visant à compenser les coupes budgétaires se traduisent globalement par une mise en concurrence, entraînant une augmentation de l'offre de soins privés financée par le NHS (ceux-ci passant, selon le Department of Health – DoH , de 2,8 % du budget du NHS en 2006 à 6,1 % en 2013), par une décentralisation conduisant à l'autonomisation du NHS vis-à-vis du gouvernement et par la création de groupements locaux de gestionnaires autonomes chargés de la coordination et de l'offre de soins sur un territoire.

Le Health and Social Care Act de 2012, première réforme depuis la crise de 2008, marque une étape importante en termes de privatisation car elle renforce l'introduction d'acteurs privés, met en concurrence les offreurs de soins et diminue le rôle de la régulation politique pour augmenter la régulation marchande [7]. Dans ce cadre, les PCT sont remplacés par les Clinical Commissioning Groups (CCG), responsables de l'offre de services de soins sur leur territoire. Ceux-ci disposent d'un budget et ont la capacité de travailler ensemble pour constituer des groupements d'achat de services autorisés à mettre en concurrence des fournisseurs de soins publics et privés (hôpitaux, cliniques, etc.).

7. La loi de 2012 modifie le statut du NHS qui n'est dès lors plus sous la responsabilité du ministère de la Santé mais dont le budget est géré par un organisme indépendant, le NHS Commissioning Board.

Ainsi, les réformes conduites au Royaume-Uni ont d'abord cherché à en réorganiser le système de santé afin de contrôler les dépenses. Cet objectif est passé par l'introduction de nouvelles instances de régulation, indépendantes, afin d'améliorer l'offre de soins [8] ; par l'instauration d'une forme de concurrence entre offreurs et en favorisant l'offre de soins émanant d'acteurs privés. Ces réformes ont moins porté qu'en France sur les dépenses, notamment de médicaments, mais plus sur la privatisation et la mise en concurrence de l'offre de soins, principalement dans le secteur public hospitalier où les règles de management issues du secteur privé (le New Public Management) ont été généralisées. La privatisation a aussi pris la forme d'un retrait de l'État dans l'offre de soins. Celui-ci a en effet entamé un mouvement de substitution du financement public de soins à l'offre publique de soins, laissant ainsi la place de plus en plus grande à des acteurs privés. Ces politiques conduisent à des dépenses de santé privées en croissance, représentant 16 % des dépenses totales de santé en 2012 [9].

C'est dans ce contexte général de plus en plus marqué par l'austérité dans les deux pays que se sont déployées les politiques du médicament.

## II. Le médicament : un bien médical fortement réglementé…

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union européenne, peut être qualifié de médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme ». Le médicament est potentiellement dangereux et, à ce titre, toute l'activité concourant à sa production, sa distribution et sa mise sur le marché est réglementée. Ainsi, partout dans le monde, l'activité pharmaceutique est strictement contrôlée par les pouvoirs publics : les différents acteurs de la chaîne de production et de distribution (laboratoires, fabricants, distributeurs, etc.) doivent disposer d'un agrément fourni par les autorités sanitaires et l'accès au marché des médicaments est soumis à la délivrance d'autorisations de mise sur le marché (AMM [10]).

Pour prétendre à une AMM, une nouvelle molécule doit suivre un processus de développement strictement réglementé et découpé en trois

8. Pour plus de détails, voir Schweppenstedde *et al*. (2014).
9. Au Royaume-Uni, les dépenses privées comprennent les dépenses de médicaments en vente libre, les soins dentaires, les services des hôpitaux privés, les dépenses d'assurances privées ainsi que les dépenses des organisations non gouvernementales (ONG).
10. Ces autorisations sont délivrées par des agences publiques indépendantes telles que l'European Medicines Agency (EMA) dans l'Union européenne, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France, le Department of Health (DoH) au Royaume-Uni ou la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

phases successives dans lesquelles la molécule est d'abord testée chez l'animal puis chez l'homme, sur des populations de plus en plus grandes. Une fois la molécule commercialisée, elle reste contrôlée durant les cinq années de validité de son AMM (phase de pharmacovigilance). Au terme de ces cinq années, le laboratoire doit demander une extension d'AMM, obtenue sur la base du dossier initial augmenté des résultats de la phase de pharmacovigilance. Au total, entre la découverte d'une nouvelle molécule et sa mise sur le marché, le délai de recherche et développement (R&D) varie de 9 à 15 ans. La gestion du risque économique est liée à ce délai au cours duquel les firmes investissent massivement pour se constituer un *pipeline* [11] permettant de s'assurer que de nouveaux produits viendront régulièrement se substituer aux molécules ayant perdu leur brevet. Or cet objectif n'a pu être totalement réalisé au cours des deux dernières décennies. À partir de 1996, le nombre de molécules arrivant sur le marché a en effet commencé à diminuer. Ce n'est qu'en 2007 que la tendance s'est inversée : jusqu'en 2010, le rythme moyen a augmenté lentement grâce, notamment, à l'arrivée des médicaments issus de la recherche biotechnologique [12]. Depuis 2010, le nombre d'AMM accordées à des médicaments biotechnologiques dépasse celui des molécules chimiques conduisant, à partir de 2012, à une augmentation importante du nombre d'AMM attribuées aux nouvelles molécules.

Cédant à la pression des multinationales pharmaceutiques américaines, les gouvernements ont accepté que le secteur se dote d'une législation internationale sur les droits de propriété intellectuelle (DPI) protégeant strictement les innovations. Ainsi, les pays membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) ont signé, en 1994, les accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (Adpic), établissant des normes internationales de protection de la propriété intellectuelle ainsi que les mécanismes d'application et les sanctions que chaque État doit incorporer dans son droit interne. L'article 28 indique que « les droits exclusifs devant être conférés par un brevet de produit sont ceux de fabriquer, utiliser, offrir à la vente, vendre et importer à ces fins […]. Le titulaire d'un brevet a aussi le droit […] de conclure des contrats de licences ». Cette protection confère aux firmes une situation de monopole mondial sur leurs produits pour une période de 20 ans pouvant être prolongée de cinq ans.

11. Le *pipeline* correspond au nombre et à la nature des molécules en phase de développement au cours des différentes étapes de découverte et de conception des médicaments, jusqu'à leur AMM.

12. Les médicaments biotechnologiques sont issus de techniques utilisant des êtres vivants – micro-organismes, animaux, végétaux –, généralement après modification de leurs caractéristiques génétiques, pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques.

De cette réglementation internationale sur les brevets et son application au niveau national découlent une distinction entre deux catégories de médicaments : les princeps et les génériques. Les princeps sont des molécules protégées mondialement par des brevets. Parmi ceux-ci, certains, caractérisés par un montant de ventes mondiales qui dépassent un milliard de dollars (soit plus de 872 millions d'euros), sont qualifiés de *blockbusters*. Les génériques sont des copies de médicaments chimiques dont le brevet est arrivé à expiration [13]. Leur principe actif est identique à celui du princeps qu'ils copient. Seuls peuvent varier la présentation, la couleur ou, dans une certaine limite, les excipients. Ces génériques peuvent être produits par tous les fabricants de médicaments – y compris la firme détentrice du brevet d'origine – et peuvent être vendus sans nom de marque (sous DCI), sous un nom commercial ou sous le nom du princeps lorsqu'il est commercialisé par la firme détentrice du brevet.

À cette réglementation s'ajoutent des réglementations nationales liées aux risques sanitaires et aux conditions d'accès au remboursement. Une première classification s'appuie ainsi sur les risques sanitaires pour distinguer les médicaments à prescription médicale obligatoire (PMO) de ceux à prescription médicale facultative (PMF). Un second critère lié à l'efficacité ou à l'efficience du médicament conditionne le remboursement. En France, pour les médicaments remboursés, il existe quatre taux de remboursement par la Sécurité sociale plus ou moins reliés à l'efficacité du médicament (100 %, 65 %, 30 %, 15 %). Au Royaume-Uni, il existe trois classes de produits : les médicaments remboursés, les médicaments non remboursés et certains pouvant l'être sous conditions.

Enfin, les médicaments peuvent être distingués en fonction du lieu de dispensation : en ambulatoire (médicaments vendus en officines) ou en secteur hospitalier. Le secteur hospitalier peut dispenser des médicaments disponibles uniquement à l'hôpital (comme les anesthésiques ou les produits utilisés dans les chimiothérapies, etc.). Il existe, au niveau international, une catégorie supplémentaire de médicaments qualifiés de médicaments « Over the Counter » (OTC) vendus librement, soit non prescrits et non remboursés. Parmi ces médicaments, on trouve par exemple les pastilles contre la toux, les crèmes contre les démangeaisons de piqûres d'insectes, etc.

En tenant compte des classifications précédentes, il est possible de distinguer différents segments de marché ayant des modes de fonctionnement et des réglementations propres : le segment des princeps, qui regroupe essentiellement les médicaments de prescription généralement remboursés

13. Plus précisément, le médicament générique est « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » (article L. 5121-1 du Code de la santé publique).

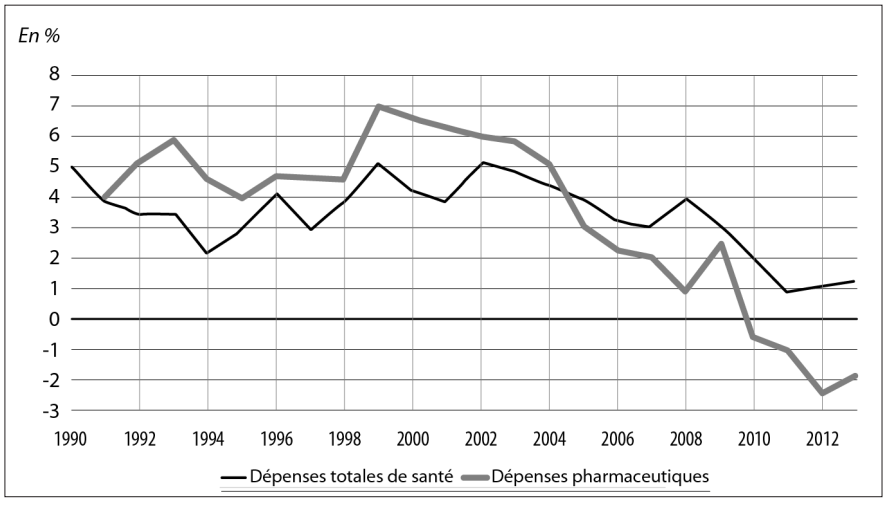
et protégés par des brevets ; celui des génériques, qui comprend également principalement des médicaments de prescription mais libres de droits ; celui des médicaments hospitaliers ; et enfin, celui des OTC. Ces segments de marché répondent à des contraintes économiques différentes (telles que des dépenses de R&D élevées pour les princeps ou des dépenses de publicité pour les OTC) et font l'objet de stratégies distinctes de la part des firmes. Les princeps représentent la part de marché la plus élevée et la plus rentable, viennent ensuite les OTC et les génériques dont la part a crû au cours des années récentes, compte tenu d'une part du nombre de médicaments ayant perdu leur brevet et, d'autre part, des politiques de promotion des génériques.

## III. … dont les prix sont contrôlés par des politiques complexes

Le médicament est l'un des plus gros postes de dépenses de santé. À ce titre, la politique du médicament constitue un volet important de la politique de santé. En effet, la dépense totale de médicaments (ambulatoires et hospitaliers) représente, en 2015, plus de 19 % des dépenses de santé en France et 12,5 % au Royaume-Uni. Dans l'ensemble des pays de l'OCDE, jusqu'en 2004, les dépenses de médicaments ambulatoires ont augmenté plus vite que les dépenses totales de santé (graphique 2).

À partir de 2005, la tendance s'est inversée. Un même mouvement s'est produit en France et au Royaume-Uni : alors que le total des dépenses de médicaments a continué de progresser, les dépenses de médicaments

**Graphique 2. Croissance annuelle moyenne des dépenses pharmaceutiques ambulatoires et des dépenses totales de santé par habitant, en termes réels, moyenne des pays de l'OCDE (1990-2013)**




Sources : OCDE (2015).

ambulatoires ont diminué respectivement d'environ 2,5 % et 3 % en moyenne annuelle de 1990 à 2014. Elles représentent désormais 15 % des dépenses totales en France et 12,2 % au Royaume-Uni (données OCDE, 2015). Cependant, les dépenses de médicaments hospitaliers, qui représentent pour les pays de l'OCDE entre 10 et 25 % des dépenses pharmaceutiques, augmentent plus vite que les autres dépenses de médicaments [14]. En effet, généralement la croissance des dépenses de médicaments est liée à deux facteurs jouant en sens opposé : l'entrée de nouvelles molécules innovantes et l'expiration des brevets. Jusqu'en 2012, l'innovation thérapeutique était faible et les prix étaient plutôt orientés à la baisse en raison de l'arrivée à échéance de nombreux brevets [15]. Depuis 2012 et l'entrée sur le marché de nouvelles molécules innovantes issues de la recherche biotechnologique, la tendance s'inverse (Abecassis, Coutinet, 2015). Ainsi, selon IMS Health, les dépenses de médicaments dans les cinq grands marchés européens (incluant la France et le Royaume-Uni) devraient avoir un taux de croissance annuel moyen situé entre 1 % et 4 % sur la période 2014-2018. Le Royaume-Uni devrait voir ses dépenses continuer à croître tandis que la France les aura stabilisées (Belloni *et al.*, 2016).

### *III.1. Les outils de la politique du médicament*

Tant en France qu'au Royaume-Uni, la politique du médicament est élaborée en collaboration avec les firmes pharmaceutiques. Dans les deux pays, cette industrie constitue un secteur stratégique en termes d'innovation et d'emploi et l'industrie dispose d'un pouvoir de *lobbying* important. La politique du médicament consiste à déterminer les conditions de prise en charge d'une molécule par le système de santé, c'est-à-dire son prix et éventuellement son taux de remboursement au regard de différents critères : les volumes anticipés, les profits qui en résulteront et son efficacité relativement aux traitements existants.

Théoriquement, quatre modes de contrôle des prix peuvent être utilisés : les prix libres (principalement pour les médicaments innovants brevetés), le *benchmarking* international, le prix de référence interne et le contrôle des profits – ou régulation des taux de rendement (tableau 1). Dans la pratique, les quatre méthodes sont mobilisées partout mais elles sont dosées de façon différente selon les pays.

#### Le *benchmarking* international

Aussi appelée référencement international ou prix de référence externe, cette pratique consiste, dans un pays donné, à utiliser le prix en vigueur

14. Le Royaume-Uni constitue une exception compte tenu du mode de dispensation des médicaments. Une partie des médicaments ambulatoires est directement dispensée aux patients par les médecins. La distinction entre médicaments ambulatoires et hospitaliers est alors peu pertinente.
15. Ce mouvement a été tellement important qu'il a été qualifié de « falaise des brevets ».

du même médicament dans un ou plusieurs autres pays économiquement similaires ou géographiquement proches, comme comparateur ou comme référence lors de la fixation ou la négociation du prix du produit (Vogler, Zimmermann, 2016). Le *benchmarking* international est utilisé dans la plupart des pays européens, principalement pour la détermination des prix des médicaments innovants, à l'exception notable du Royaume-Uni et de la Suède. Cette technique permet de limiter les écarts de prix entre les pays pour un même produit.

**Le référencement thérapeutique**

Le référencement thérapeutique ou prix de référence interne consiste à comparer les propriétés thérapeutiques d'un nouveau médicament à celles des médicaments existants pour la même indication. Cette comparaison s'appuie sur des critères d'évaluation d'efficacité médicale ou d'efficacité médico-économique.

En France, le critère d'efficacité médicale [16] est privilégié : elle est mesurée à partir du service médical rendu (SMR). Quatre niveaux de SMR sont retenus : important, modéré, faible et insuffisant. Les taux de remboursement des médicaments (65 %, 30 %, 15 % ou non remboursé) sont directement issus de cette classification. Le SMR est construit pour rendre compte de façon absolue de l'impact du médicament dans le processus thérapeutique. Sa détermination repose sur un ensemble de critères relativement bien définis (décret n° 1999-915) ; il s'agit de :

- la quantité d'effet – ou efficacité – et tolérance de la maladie : importante, modérée, mal établie ou insuffisante ;

- la gravité de la maladie : modérée, grave, pronostic vital engagé ;

- la visée du médicament : curative, préventive, substitutive, symptomatique, traitement d'appoint, autres (tel que palliatif, antalgique) ;

- la place dans la stratégie thérapeutique : première intention, deuxième intention, dernière intention, traitement de recours ou supplémentaire, pas de place dans la stratégie thérapeutique ;

- l'intérêt de santé publique : important, modéré, faible, non défini (ou non quantifiable, absent ou négatif).

En parallèle du SMR, le critère d'amélioration du service médical rendu (ASMR) est utilisé afin d'éclairer la détermination du prix du médicament. L'évaluation donne lieu à cinq niveaux d'ASMR. Les niveaux I à IV représentent une amélioration en termes d'efficacité thérapeutique et de réduction des effets indésirables. Elle peut être majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III) ou mineure (ASMR IV). Le niveau

16. L'efficacité ou valeur thérapeutique correspond selon l'OMS à l'effet sur le patient de l'administration d'un produit pharmaceutique qui rétablit, corrige ou modifie une fonction physiologique du patient.

d'ASMR V est attribué aux produits pour lesquels l'amélioration du service médical rendu est inexistante. L'ASMR est ainsi résolument calculée relativement aux traitements existants au moment de son évaluation.

Le Royaume-Uni privilégie des critères d'évaluation médico-économique. Ceux-ci retiennent en général la notion économique d'utilité qui a l'avantage de synthétiser en une variable simple et unidimensionnelle l'ensemble des désirs et préférences des agents. L'indicateur utilisé en santé, le nombre d'années de vie gagnées, ajusté par la qualité de vie ou Qaly (Quality Adjusted Life Year) constitue une telle mesure d'utilité, la qualité de vie étant considérée comme une préférence. La Qaly prend ainsi une valeur comprise entre 0 (équivalant à l'état de mort) et 1 (santé parfaite), un agent préférant être en vie et en parfaite santé plutôt que mort. Toute valeur intermédiaire correspond soit à une fraction d'année en bonne santé, soit à une année dans un état de santé détérioré, soit une combinaison des deux. Ainsi, une Qaly de 0,5 peut correspondre à une demi-année en bonne santé (0,5 = ½ x 1), à une année avec un état de santé réduit de moitié par rapport à un état de santé jugé parfait (0,5 = 1 x ½), mais aussi à deux tiers d'année avec un état de santé réduit d'un quart (0,5 = 2/3 x 3/4), etc. Cette mesure du nombre d'années de vie en bonne santé est donc, en quelque sorte, une utilité multicritères normée de l'état de santé. La Qaly se présente comme une extension simple et intuitive du nombre d'années de vie gagnées.

Ces différents critères d'efficacité médicale et médico-économique présentent des limites. Pour ce qui concerne les indicateurs d'efficacité médicale, ces limites découlent pour la plupart des imprécisions quant aux pondérations effectivement attribuées à chaque critère entrant dans la composition des indicateurs SMR et l'ASMR. En renvoyant aux problèmes classiques associés aux notions d'utilité et de préférences, les limites de l'efficacité médico-économique sont plus théoriques. Notamment lorsque l'utilité, construite au niveau individuel, est mobilisée pour prétendre construire un indicateur de nature sociale.

Malgré ces imperfections, le référencement thérapeutique est considéré comme un moyen pertinent de déterminer un prix en fonction du degré d'innovation du médicament, éventuellement au regard de son coût.

#### Le contrôle des profits

Cet outil est principalement utilisé au Royaume-Uni. L'objectif est ici de limiter le volume global des profits des firmes grâce à une négociation firme par firme réalisée *a posteriori*. Cette méthode laisse aux firmes la possibilité de mettre en place une politique interne de prix sur l'ensemble de son portefeuille de produits. Le contrôle des profits fixe un plafond de retour

sur capital de 21 %. Il est assorti d'un plafond de marge opérationnelle fixée à 6 % (PPRS 2014).

**Tableau 1. Principaux modes de fixation des prix du médicament**

| | ***Benchmarking* international** | **Référencement thérapeutique** | **Contrôle des profits** | **Prix libres** |
|---|---|---|---|---|
| Caractéristiques de la méthode | Négociation basée sur les prix fixés dans d'autres pays.<br>Pays les plus référencés : France, Allemagne, Royaume-Uni. | - Comparaison des propriétés thérapeutiques d'un nouveau produit à celles de ses compétiteurs (qui peut être un générique) ;<br>- Comparaison coûts/efficacité incrémentale ;<br>- Évaluation de l'impact budgétaire. | Prise en compte des taux de rendement et de la marge opérationnelle de l'industrie lors de la fixation des prix. | Le prix est déterminé par un mécanisme classique de marché en concurrence. |
| Intérêts de la méthode | - Sert de base de négociation ;<br>- Limite les écarts de prix trop importants pour un même produit. | - Le prix est affiné en fonction de son degré d'innovation ;<br>- spécifie la relation entre prix et innovation :<br>si produit innovant :<br>prix > référent ;<br>si produit peu (ou pas) innovant :<br>prix < référent.<br>Dans les deux cas, le prix du référent baisse immédiatement (de façon réglementaire) et à plus long terme, lors des renégociations.<br>- Ces méthodes tiennent compte de l'impact de l'utilisation du médicament sur la qualité de vie et/ou sur les budgets publics. | Fournit un modèle « éthique » ou « politique » de détermination des prix en limitant les profits des firmes à des valeurs « justes ». | |

### *III.2. La mise en œuvre des outils de contrôle des prix*

En France, le prix des molécules innovantes remboursées fait l'objet d'une négociation entre les firmes pharmaceutiques et le Comité économique des produits de santé (CEPS) après une évaluation de la valeur thérapeutique, le Value-based Pricing (VBP), réalisée par la Haute autorité de santé (HAS) pour fixer le prix du médicament. En général, le prix fixé est négocié pour une durée de cinq ans sur la base de celui proposé par l'industrie pharmaceutique, tout en garantissant un prix comparable à celui pratiqué dans quatre pays de référence (*benchmarking* international) : le

Royaume-Uni, l'Italie, l'Allemagne et l'Espagne [17]. Pour les médicaments ayant un impact budgétaire important, le CEPS peut négocier une remise, principalement basée sur le volume. Les prix des médicaments génériques sont, quant à eux, fixés à 60 % du prix du princeps dont ils sont la copie. Une baisse de 7 % est appliquée après 18 mois de commercialisation. De son côté, le prix du princeps d'origine subit une première baisse de 20 % à la commercialisation de son générique et de 12,5 % 18 mois plus tard. L'objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam), voté annuellement dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS), constitue une contrainte supplémentaire pesant indirectement sur les prix. En prévoyant une croissance négative des dépenses de médicaments remboursés (-1 % depuis 2015), l'Ondam met en œuvre des mécanismes comparables au contrôle du profit. Il conduit les firmes à élaborer des stratégies de prix sur l'ensemble de leurs produits, en acceptant par exemple des baisses de prix sur leurs gammes de princeps déjà sur le marché tout en proposant des prix élevés pour leurs nouvelles molécules innovantes.

Au Royaume-Uni, le Department of Health (DoH) exerce un contrôle sur la politique du médicament. Les prix des molécules innovantes sont fixés librement par les firmes pharmaceutiques lors de leur mise sur le marché mais des négociations globales des prix entre les représentants des firmes pharmaceutiques (ABPI) et le DoH, dans le cadre du Pharmaceutical Pricing Regulation Scheme (PPRS), ont lieu tous les cinq ans. Les PPRS de 2009 et 2014 ont renforcé le contrôle de la dépense en médicaments princeps déjà présents sur le marché en imposant des baisses de prix et en contrôlant les profits des firmes (Department of Health, 2013). Le prix des médicaments génériques est, quant à lui, libre mais plafonné par médicament. Parallèlement, le National Institute for Health and Care Excellence (Nice) en charge de l'évaluation médico-économique du médicament donne un avis sur l'opportunité de la prise en charge par le système de santé. Depuis 2013, cet avis doit s'appuyer sur une évaluation médico-économique des médicaments (Value-based Assessment, VBA). Pour ce faire, le Nice évalue l'efficience économique en coût par Qaly. La valeur seuil de 35 000 livres (39 921 euros) par Qaly sélectionne les molécules acceptables, celles dont le coût par Qaly est inférieur au seuil, et les inscrit automatiquement dans la liste des médicaments pris en charge. Le seuil peut être supérieur lorsque le produit évalué concerne certaines pathologies jugées graves (Sida, hépatite C, etc.). Les CCG ont par ailleurs la possibilité d'établir leurs propres listes de médicaments pris en charge, celles-ci pouvant être plus restreintes ou plus larges que celle du NHS. Ainsi, les molécules non retenues par le Nice concernant certaines pathologies (telles

17. L'accord-cadre passé entre le CEPS et les laboratoires garantit toutefois un prix supérieur au prix le plus bas des quatre pays.

que les maladies orphelines ou certains cancers) ainsi que certaines molécules très innovantes peuvent faire l'objet d'une prise en charge exceptionnelle justifiée par le fait que ces molécules ne concernent qu'un nombre restreint de patients.

Les mesures prises dans les deux pays depuis la crise de 2008, synthétisées dans le tableau 2, sont marquées par une volonté de réduire les dépenses en améliorant le rapport qualité/prix sur la base d'une efficience économique plus forte. Cependant, les moyens pour y parvenir diffèrent. En France, les prix des princeps sont contrôlés et les dispositifs d'incitation à la consommation de médicaments génériques ont été développés plus récemment. Dans le cadre de la promotion des génériques, par exemple, plusieurs mesures ont été prises telles que le dispositif « tiers payant contre générique » en 2012 ; la hausse des remises que les fabricants ou grossistes répartiteurs peuvent accorder aux pharmaciens d'officines, qui passe de 17 à 50 %, ou l'obligation de prescription en dénomination commune internationale. Au Royaume-Uni, les PPRS de 2009 et 2014 ont renforcé le rôle de l'évaluation médico-économique et ont durci les baisses de prix sur les médicaments déjà sur le marché tout en accroissant le contrôle des profits. Ainsi, alors que le PPRS de 2009 fixe des baisses de prix de 3,9 % puis de 1,9 %, celui de 2014 impose aux laboratoires un rabais trimestriel de 3,74 % des ventes.

Au total, les différences observées entre la France et le Royaume-Uni reflètent les spécificités des deux systèmes de santé. Au Royaume-Uni, l'offre publique de soins est plus développée et son contrôle a fait l'objet de nombreuses réformes successives. En France, l'action porte principalement sur la maîtrise des dépenses et l'action sur les prix et taux de remboursement des médicaments est un outil privilégié [18].

En définitive, la politique du médicament est bien un instrument important des politiques de santé dont les répercussions débordent le strict champ du médicament et affectent l'ensemble des dépenses de santé. Les déremboursements et baisses de taux de remboursement modifient en effet le périmètre du panier de soins, c'est-à-dire l'ensemble des soins remboursés, en réorientant les prescripteurs et les patients vers les médicaments les mieux remboursés et en initiant un processus de disparition des autres. Cependant, au cours de ce processus, compte tenu des contraintes budgétaires fortes et renforcées par l'austérité pesant sur les systèmes de santé, de nombreux médicaments sont sortis du panier de soins sans qu'un autre, remboursé, vienne le remplacer. Dans ce contexte, ces mesures ont comme

18. On peut noter également qu'en France la consommation de médicaments est supérieure à celle des autres pays européens, le médicament est donc considéré comme devant être plus contrôlé. Par ailleurs, au Royaume-Uni, la part des médicaments génériques dans la consommation totale est nettement plus élevée qu'en France.

**Tableau 2. Les mesures de maîtrise des coûts pharmaceutiques mises en œuvre au Royaume-Uni et en France depuis 2008**

| | Royaume-Uni | France |
|---|---|---|
| Politique de fixation des prix | **2009 : PPRS :**<br>► ***pour les nouveaux médicaments*** : évaluation coût/efficacité (mesurée par Qaly), Patient Access Schemes (PAS) pour les médicaments jugés non coût-efficaces par le Nice ;<br>► ***pour les princeps déjà sur le marché*** :<br>- baisses successives de 3,9 % puis de 1,9 % négociées avec chaque laboratoire ;<br>- renforcement du contrôle des profits (22 ou 30 % de retour sur le capital) et des taux de rendement.<br>**2014 : PPRS :**<br>► ***pour les nouveaux médicaments*** : montée en puissance de l'évaluation (le *value based assessment* remplace le *value based pricing*) ;<br>► ***pour les princeps déjà sur le marché*** :<br>- baisses de prix et au lieu d'une réduction de prix tous les 5 ans, rabais trimestriels au NHS (environ 3,74 % des ventes nettes des firmes) ;<br>- renforcement du contrôle des profits (retour sur le capital de 21 %) et de la marge opérationnelle (fixée à 6 %). | **2011 et 2012** :<br>- réductions de prix.<br>**2013** :<br>- montée en puissance de l'évaluation économique dans la HTA (avis d'efficience).<br>**2014-2015** :<br>- renforcement des mécanismes de rétrocession ;<br>- redéfinition de la clause de sauvegarde, une contribution additionnelle versée quand le taux de croissance du CA d'une firme excède un certain taux, nommé « taux L », fixé en fonction des objectifs de croissance des dépenses de santé. La valeur du taux L est de -1 % depuis 2015 ;<br>- introduction du montant « W » (700 millions d'euros en 2015), qui correspond au plafond de CA pour les traitements de l'hépatite C au-delà duquel une contribution additionnelle est demandée aux firmes dont le taux de croissance est supérieur à 10 %. |

| | Royaume-Uni | France |
|---|---|---|
| Politique de remboursement | | **2008 :**<br>- introduction du copaiement (franchises de 0,5 euro par boîte), non pris en charge par l'assurance complémentaire (contrats solidaires et responsables).<br>**2011 :**<br>- réduction du taux de remboursement de SMR faibles de 35 % à 15 %. |
| Politique de promotion des génériques | **2009 : PPRS :**<br>- introduction de la substitution de génériques pour les médicaments essentiels (effectif à partir de 2010). | **2009 :**<br>- introduction du paiement à la performance incluant la prescription de génériques.<br>**2012 :**<br>- introduction du paiement à la performance pour les pharmaciens ;<br>- introduction du dispositif « tiers payant contre générique ».<br>**2013 :**<br>- prix du générique fixé à 40 % du prix du princeps lors de son entrée dans le répertoire ; baisse de 20 % du prix du princeps. 18 mois plus tard, réduction de 7 % et 12,5 %.<br>**2014 :**<br>- réductions autorisées des fabricants aux pharmaciens passent de 17 % à 50 %.<br>**2015 :**<br>- prescription obligatoire en dénomination commune internationale. |

conséquence d'accroître le reste à la charge des patients. Elles orientent en outre les politiques de santé en privilégiant certaines pathologies au détriment d'autres. La politique du médicament constitue un élément de privatisation des systèmes de santé car elle impacte les remboursements globaux. Ainsi, l'augmentation du prix des nouvelles molécules pèse mécaniquement sur les dépenses globales. Ceci incite les pouvoirs publics à réduire d'autres dépenses ou à déléguer leur financement à la sphère privée.

## IV. L'austérité : une influence limitée sur les modèles de production des firmes

Les politiques d'austérité ont été menées dans un contexte singulier pour l'industrie pharmaceutique, à une période où le modèle de production des médicaments, le modèle *blockbusters*, montrait des signes d'essoufflement. Un modèle de production est entendu ici comme un ensemble de choix stratégiques conduisant à la mise sur le marché d'une molécule. Ceux-ci incluent des choix technologiques, industriels, organisationnels et financiers. Les choix technologiques concernent la technique de production – chimique ou biologique – déterminant les classes de molécules retenues. Les choix industriels et organisationnels sont liés à l'organisation de toutes les étapes conduisant à la production de médicaments (R&D, production, commercialisation) et ceux liés aux stratégies d'externalisation ou d'internalisation et à leurs formes (alliances, sous-traitance, etc.). Les choix financiers se réfèrent aux modes de financement privilégiés par les firmes. Le modèle de production est conçu pour des cycles spécifiques de production du médicament. La durée de ce cycle est alors une caractéristique clé du modèle de production pharmaceutique dans le sens où elle prédétermine le périmètre et les capacités de production des firmes sur une période longue.

### *IV.1. Expiration des brevets et retard des biotechnologies : du modèle* blockbusters *au modèle « génériques »*

Le modèle *blockbusters* était caractérisé par trois piliers : une innovation protégée par des brevets assurant aux firmes une position de monopole ; des prix élevés et garantis par un système de santé avide d'innovations, associés à des techniques de vente agressives permettant d'écouler le maximum de médicaments au cours de la période de protection par brevet ; des innovations permanentes, permettant de renouveler régulièrement le *pipeline* de *blockbusters* à l'origine du profit des firmes. Jusqu'au début des années 1990, les firmes pharmaceutiques dominantes sont des groupes verticalement intégrés peu financiarisés, à l'image de Rhône-Poulenc en France ou de Zeneca au Royaume-Uni. À côté de ces grands acteurs, de nombreuses firmes de taille moyenne agissent principalement sur leur

marché national. Au milieu des années 1990 démarre une importante vague de fusions/scissions et acquisitions au cours de laquelle la plupart des principales big pharma présentes aujourd'hui sur le marché mondial vont être créées. Ainsi, par exemple, Sandoz fusionne avec Ciba-Geigy AG en 1996, créant Novartis après une cession de ses activités chimiques à BASF et de ses activités nutrition et agrochimiques ; en 1999, Rhône-Poulenc fusionne avec Hoechst pour créer Aventis après avoir aussi cédé ses activités chimiques et agrochimiques. Ce modèle s'est aussi appuyé sur l'élaboration de la législation internationale sur les brevets et sur l'action des pouvoirs publics dont les dépenses assuraient le financement de l'innovation à travers la régulation des prix (Abecassis, Coutinet, 2015).

Cependant, à partir du milieu des années 1990, la pérennité de ce modèle va être compromise. Trois éléments expliquent cette évolution : le développement des génériques lié à l'arrivée à échéance simultanée d'un grand nombre de *blockbusters* ; l'asséchement du *pipeline* lié au « retard » des biotechnologies ; le durcissement des contraintes sanitaires et financières renforcé par les politiques d'austérité. Ces politiques consacrent la fin du modèle *blockbusters* et accélèrent le passage vers un nouveau modèle de production.

L'application de la législation sur les brevets, qui entre en vigueur dans les années 1980, produit ses premiers effets au début des années 2000. À partir de cette date, à l'aune des premières expirations de brevets, les firmes perdent progressivement leurs rentes de monopole, laissant les médicaments génériques prendre mécaniquement des parts de marché de leurs anciennes molécules, sur des marchés ouverts à la concurrence. Les baisses de chiffre d'affaires sont alors particulièrement importantes pour les *blockbusters* et les perspectives des pertes de brevets sur les profits des firmes pharmaceutiques sont nombreuses et inquiétantes. Moses (2002) estime ainsi que les pertes de brevet sur les *blockbusters* exposent 67 milliards de dollars courants (soit 58,4 milliards d'euros) de chiffre d'affaires à la concurrence. En 2006, environ 18 milliards de dollars (15,7 milliards d'euros) de chiffre d'affaires des firmes pharmaceutiques sont déjà tombés dans le domaine public, selon IMS Health. Ce phénomène perdure toujours, s'amplifie même : entre 2012 et 2018, les pertes de chiffre d'affaires des princeps sont estimées à 148 milliards de dollars (129,1 milliards d'euros), selon PriceWaterhouseCooper.

Dès la fin des années 1970 et le développement de techniques permettant l'exploitation pharmaceutique des biotechnologies (anticorps monoclonaux, thérapies génique et cellulaire), les firmes ont massivement misé sur ce champ jugé prometteur, au détriment des molécules chimiques. L'intention étant de commercialiser leurs nouveaux médicaments biotechnologiques au début des années 2000, en phase avec la perte de leurs

principaux brevets. Ce choix était motivé par la capacité des biotechnologies à « rationaliser » les méthodes de recherche des nouvelles molécules. À l'inverse des procédés chimiques, ces technologies permettent en effet d'exclure ou de cibler certains segments de l'espace de recherche là où les procédés chimiques fonctionnent de façon totalement aléatoire (Malerba, Orsenigo, 2006). Cependant, les technologies de R&D des médicaments biotechnologiques, largement expérimentales, ont nécessité plus de temps à se développer que ce que les firmes avaient anticipé. En particulier, les molécules se sont avérées très difficiles, voire impossibles à industrialiser. Enfin, le développement des biotechnologies a aussi suscité des réticences éthiques fortes. Pour toutes ces raisons, les premières molécules issues des biotechnologies sont arrivées sur le marché avec une dizaine d'années de retard par rapport aux prévisions des firmes.

Au cours de la même période, outre le renforcement des contraintes budgétaires, accentué par l'austérité depuis 2008, les autorités publiques ont durci les contraintes sanitaires concernant les médicaments, se traduisant par un renforcement des procédures d'AMM. Au début des années 2000, ce renforcement a plus particulièrement concerné la phase de pharmacovigilance. En Europe, les firmes ont par exemple eu obligation d'adresser des rapports périodiques relatifs à la sécurité des produits aux autorités sanitaires. Par ailleurs, l'interconnexion croissante des différentes agences sanitaires nationales délivrant les AMM a étendu les décisions d'octroi, de suspension ou de retrait d'AMM au niveau mondial. L'antidiabétique Avendia, par exemple, produit par la firme britannique GSK et dont l'AMM a été obtenu en 2002, a été suspendu du marché européen en 2010 suite à un rapport de pharmacovigilance défavorable. À la suite de cette décision et sur la base des informations transmises par l'agence européenne, l'agence sanitaire américaine a, à son tour, restreint l'indication de l'Avendia.

Dans ces conditions, les firmes ont été contraintes de réorienter leurs stratégies de moyen terme. Elles se sont pour la plupart tournées vers un nouveau modèle, le modèle « génériques », considéré comme un pis-aller en attendant l'émergence des biotechnologies. Au-delà des volontés affichées des pays développés de favoriser ce segment de marché dans le but de maîtriser les dépenses, l'intérêt du modèle « génériques » pour les firmes repose aussi sur une croissance forte du marché des génériques dans les pays émergents. Pour les firmes, l'adoption d'un tel modèle est facilitée par la relative rapidité d'adaptation nécessaire. Le modèle suppose en effet de faibles investissements en R&D, l'innovation n'étant qu'incrémentale (génériques de marque, super-génériques). Il permet en outre aux firmes d'éviter la sous-utilisation de leurs unités de fabrication.

L'émergence du modèle « génériques » a progressivement conduit à la transformation des firmes et à l'arrivée de nouveaux acteurs. On assiste

ainsi à une nouvelle vague de fusions et acquisitions au cours de laquelle les big pharma, tout en conservant leurs activités, acquièrent des génériqueurs. Ce type de stratégie est illustré par Novartis-Sandoz qui, entre 2000 et 2012, acquiert huit grands génériqueurs européens et américains, dont le britannique Lagap Pharmaceuticals (2001) et l'américain Fougera Pharma (2012). Le groupe Pfizer, au départ opposé aux génériques, développe une stratégie relativement différente. En 2009, Pfizer se positionne sur le marché en créant ses propres génériques pour sept de ses molécules et en rachetant les droits de 39 génériques aux États-Unis et 20 en Europe. Les années suivantes, la firme poursuit son activité de génériques en réalisant de nombreuses fusions et acquisitions avec des producteurs de génériques.

Le développement mondial du marché des génériques a favorisé le développement rapide de génériqueurs d'envergure internationale aux côtés des big phama. C'est le cas, par exemple, de l'israélien Teva et des indiens Dr Reddy's et Rambaxy. Il a par ailleurs consacré l'éclatement mondial du processus de production du médicament en favorisant l'externalisation de la production industrielle et le conditionnement des médicaments auprès d'entreprises spécialisées ; les producteurs de principes actifs principalement issus des pays du Sud (les indiens Cipla et Aurobindo) et les producteurs de médicaments pour tiers – ou façonniers, majoritairement occidentaux (l'allemand Evonik, le néerlandais Royal DSM et le français Fareva).

### *IV.2. Un nouveau modèle de production lié à la financiarisation du secteur : les* custombusters

Les années 2000 sont enfin marquées par le développement de la financiarisation durant laquelle les firmes, tous secteurs d'activité confondus, ont initié un tournant stratégique afin d'accroître la satisfaction des actionnaires (notamment les investisseurs institutionnels). Ces nouvelles stratégies sont orientées vers la recherche de rentabilité financière et de maximisation de la valeur actionnariale. Dans l'industrie pharmaceutique, ces stratégies ont consisté par exemple à amorcer une décomposition mondiale du processus de production du médicament ou à s'approprier des brevets en acquérant les firmes détentrices. Les firmes mettent parallèlement en œuvre des stratégies propres au modèle « génériques ». Parmi celles-ci se trouvent les stratégies de *switch* (transformation de médicaments à prescription obligatoire en médicament en vente libre), de *licensing* (procédé par lequel les big pharma autorisent des génériqueurs à produire et commercialiser des génériques de leurs princeps sur une zone géographique donnée) ainsi que celles visant à multiplier les procédures pour tenter de prolonger la durée d'exploitation exclusive de leurs princeps. C'est dans ce cadre que la firme GSK a été condamnée en février 2016 pour avoir payé des fabricants de génériques afin qu'ils retardent la mise sur le marché de médicaments concurrençant ses princeps.

À partir de 2011-2012, les AMM de nouvelles entités moléculaires repartent franchement à la hausse. En 2012 elles atteignent le niveau de 1997 et la majorité d'entre elles sont issues des biotechnologies, dont l'une des propriétés est de pouvoir adapter les traitements grâce à des diagnostics compagnons utilisant des analyses génétiques. Ces molécules innovantes permettent alors aux firmes de développer des médicaments personnalisés et adaptés à des populations ciblées et restreintes. Les spécificités de R&D et de production de ces médicaments conduisent à faire émerger de nouveaux acteurs concentrés sur quelques étapes seulement du processus de production : les *start-up* de biotechnologies sont surtout présentes dans les phases de découverte et de début de développement (phases précliniques, phase I et début de phase II) ; les Contract Research Organizations sont des entreprises de services spécialisées dans les phases de développement des molécules, les Contract Development & Manufacturing Organizations sont en charge des phases pré et post-AMM (phase III), en incluant la production de la molécule. À l'origine, ces entreprises sont souvent des producteurs pour tiers de principes actifs. L'arrivée de ces nouveaux acteurs conduit à accélérer et à amplifier le mouvement d'externalisation entamé lors du modèle « génériques ». Parallèlement, les big pharma évoluent. Moins généralistes, celles-ci sont plus spécialisées sur certaines aires thérapeutiques (comme l'oncologie, la santé mentale ou les maladies du métabolisme) ou certains types de médicaments (chimiques ou biotechnologiques). Cette spécialisation, associée à l'externalisation croissante, répond aux exigences d'une économie fortement financiarisée : les investisseurs privilégient les firmes pour lesquelles ils peuvent facilement identifier le cœur de métier, poussant les firmes à des stratégies de recentrage de plus en plus resserré et celles dont les activités sont orientées vers les marchés les plus rentables. Dans le secteur pharmaceutique, l'oncologie est aujourd'hui l'aire thérapeutique la plus rentable.

Les politiques du médicament, notamment les modes de fixation des prix, encouragent voire financent ces innovations lucratives tout en cautionnant partiellement leurs prix élevés. En effet, les pouvoirs publics subissent à la fois une pression éthique de la part des patients (souvent *via* les associations), désireux d'accéder le plus rapidement possible et sans condition à des médicaments innovants et une pression économique de la part des laboratoires pharmaceutiques nationaux qui disposent en outre d'un fort pouvoir de *lobbying*. Dans ce contexte, les autorités acceptent de financer les coûts élevés des nouvelles molécules en acceptant de les payer au prix fort, dès lors que la preuve de leur efficacité est faite, et tentent de les compenser par des baisses de prix ou des déremboursements des anciennes molécules. En conséquence, en France, les médicaments innovants sont négociés sur la base du prix proposé par la firme, celle-ci devant

cependant de plus en plus souvent faire la preuve de l'efficacité de son produit en situation réelle. Le prix sera finalement négocié conditionnellement à cette preuve (procédure de prix conditionnels). Il en est de même au Royaume-Uni où le prix des médicaments est libre mais pris en charge par le NHS uniquement s'ils sont jugés à un bon niveau de coût-efficacité. Les exemples du Sofosbuvir ou de l'Opdivo illustrent bien ces nouvelles politiques. Le coût de traitement de la première molécule, jugé très innovant en France et coût-efficace au Royaume-Uni, atteint 41 000 euros en France et 44 000 euros au Royaume-Uni. Le coût du traitement à l'Opdivo atteint quant à lui 60 000 euros à 79 000 euros par an en France (à la suite d'un accord prix-volume sans clause de performance) alors qu'il a été refusé au Royaume-Uni en 2015 en raison d'un coût par Qaly trop élevé. L'Opdivo a par la suite été accepté, en 2016, dans cadre d'une procédure particulière (*early access*). Le coût annuel devrait dépasser 101 000 euros.

Dans les deux pays, des mécanismes exceptionnels (« liste en sus » en France, « Patient Access Scheme » au Royaume-Uni) permettent la prise en charge des médicaments particulièrement coûteux. En France, le Keytruda est souvent cité comme exemple emblématique de ce mécanisme. Cette molécule pour le traitement du mélanome est arrivée en 2016, au prix de 1 583,50 euros hors taxes pour 50 mg de poudre à diluer, soit près de 15 000 euros par mois de traitement (180 000 euros par an et par patient). Compte tenu de ce prix, ce médicament a dû être placé sur la liste en sus. Au Royaume-Uni, l'illustration est faite avec l'anti-cancéreux Avastin du laboratoire Roche. Ce médicament dont le prix est de 20 800 livres (23 712 euros) par an et par patient a été accepté au terme d'un long débat, uniquement pour certains cancers, dans le cadre du Patient Access Scheme.

Cependant, l'austérité pointe les limites de ces mécanismes. Face aux prix trop élevés, certains pays s'interrogent sur la faisabilité (et non l'opportunité) de la prise en charge de certaines molécules. Le Royaume-Uni a ainsi décidé de ne pas prendre en charge certains produits de lutte contre le cancer, le Kadcyla du laboratoire Roche. La prise en charge d'un patient était en effet tarifée à 90 000 livres (102 582 euros). Ce choix a été jugé « difficile » par les autorités britanniques, mais « essentiel pour la sauvegarde du système de santé ». En France, l'impact budgétaire de la prise en charge de l'hépatite C par le Sofosbivir a longtemps été contenu en refusant la recommandation de prescription systématique en première intention, alors que le produit était jugé plus efficace que ses concurrents.

Les associations de patients et certains médecins craignent que ces refus de prise en charge se multiplient. Tous se félicitent de l'efficacité des médicaments innovants mais s'inquiètent de la forte croissance de leurs

prix. En effet, les nouveaux traitements permettent « de guérir de nombreuses personnes malades et d'augmenter de façon régulière leur durée de vie [19] ». Cependant, tous regrettent que les incitations des autorités de régulation visant à pousser les laboratoires à mettre sur le marché de nouvelles molécules, en particulier les incitations financières telles que les prix libres (comme aux États-Unis et au Royaume-Uni) ou les prix conditionnels (France) aient favorisé ces augmentations.

La hausse des prix des médicaments n'est d'ailleurs pas cantonnée aux médicaments biotechnologiques innovants. Aux États-Unis, pays dans lequel les prix sont fixés entre les laboratoires et les assureurs santé, les prix de vente des médicaments (hors génériques) ont augmenté de 127 % en moyenne depuis 2008, contre une hausse de 11 % de l'indice des prix à la consommation. En Europe et notamment en France, les prix des médicaments sont aussi en forte hausse. « Cela fait dix ans que nous constatons une inflation du prix des médicaments. En 2004, les médicaments contre le cancer représentaient 24 milliards de dollars [20,9 milliards d'euros] ; en 2008, 40 milliards [34,9 milliards d'euros] ; en 2014, 80 milliards [69,7 milliards d'euros] sur un total de 650 milliards [566,6 milliards d'euros] du coût des médicaments », a déclaré Jean-Paul Vernant. « Si rien n'est fait pour contenir cette inflation, en 2020, ils représenteront 155 milliards de dollars [135,1 milliards d'euros], soit un doublement en six ans », a-t-il également souligné. De tels coûts ont amené les professeurs Dominique Maraninchi et Jean-Paul Vernant à lancer, en mars 2016, un appel public contre l'explosion des prix des nouveaux médicaments, signé par 110 médecins cancérologues et hématologues. Un an auparavant, des cancérologues américains s'étaient eux aussi insurgés contre le prix des médicaments.

Au Royaume-Uni et en France, en dépit des actions isolées, la prise de conscience sociale est faible. Ceci s'explique par le bon niveau de prise en charge du médicament par les systèmes de santé respectifs. Les hausses de prix sont alors diluées dans les dépenses de santé et peu visibles collectivement. Cependant, à plus long terme, de tels prix élevés affectent la prise en charge d'autres dépenses de santé (actes ou médicaments déremboursés, réduction des budgets hospitaliers, etc.) voire d'autres dépenses de protection sociale.

Avec la forte hausse du nombre d'AMM accordées sur de nouvelles molécules majoritairement issues des biotechnologies, l'année 2012 a dévoilé un nouveau modèle de production du médicament résultant de l'ensemble des évolutions ayant marqué l'industrie pharmaceutique au cours de la décennie précédente. Les firmes ont adopté de nouvelles technologies de R&D et en ont externalisé plusieurs phases ; elles ont modifié l'organisation de la production en confiant certaines étapes à des producteurs

19. Jean-Paul Vernant du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, *Les Échos*, 15 mars 2016.

pour tiers ; elles ont développé de nouveaux produits toujours fortement protégés par des brevets mondiaux, mieux adaptés aux pathologies et aux patients et ayant les modes de dispensation propres. L'action des pouvoirs publics a favorisé le développement de ces nouveaux produits en acceptant *a priori* des prix élevés et en facilitant leur entrée sur le marché. Les patients et les prescripteurs ont, de leur côté, plébiscité ces nouvelles molécules plus efficaces en dépit de leurs prix élevés.

Dans ce modèle, qualifié de *custombusters* (Abecassis, Coutinet, 2015), les firmes combinent la production de génériques dans leurs filiales, souvent localisées dans les pays du Sud, à la production de médicaments

**Tableau 3. Caractéristiques des modèles de production des médicaments**

| | | **Modèle *blockbusters*** | **Modèle *custombusters*** | **Modèle « génériques »** |
|---|---|---|---|---|
| R&D | Technologie principale | Chimique | Biotechnologique | Chimique |
| | Organisation de la R&D | Radicale, internalisée | Radicale, coopérative puis internalisée | Incrémentale, internalisée |
| | Brevets | Brevets multiples, déposés très tôt, sur les entités | Brevets multiples, sur les entités et les procédés | Brevets multiples sur les innovations incrémentales |
| Production | Type de production | Internalisée | Internalisée/ externalisée (financiarisation) | Internalisée/ externalisée |
| Régulation | Autorisations de mise sur le marché | AMM normales (10 à 12 ans) | AMM normales (10 à 12 ans) et licences adaptatives (autorisations anticipées) | Procédures simplifiées et raccourcies (ANDA, clauses Bolar) (1 à 5 ans) |
| | Fixation des prix et des taux de remboursement | RU : prix libres et évaluation médico-économique pour la prise en charge (après 1999)<br>FR : fixation des prix. Négociations prix-volume sur la base d'un critère d'efficacité thérapeutique (après 1999) | RU : prix libres sans prise en charge *a priori* conditionnée aux critères médico-économiques (coût par Qaly)<br>FR : négociation prix-volume sous conditionnalité (évaluation médico-économique *a posteriori*) | RU : prix libres plafonnés<br>FR : prix fixés, inférieurs à ceux du princeps (60 %) |
| Distribution | Marchés géographiques principaux | Pays du Nord | Pays du Nord | Pays du Nord<br>Pays du Sud |
| | Dispensation | Par pathologie quel que soit le patient | Par pathologie et par type de patient | Par pathologie quel que soit le patient |
| | Coût des traitements | Élevé | Très élevé | Faible |

personnalisés, les *custombusters*, vendus sur les marchés des pays du Nord. Ce nouveau modèle est proche en termes de rentabilité du modèle *blockbusters* mais présente, comme le montre le tableau 3, des différences notables avec le modèle antérieur. Le modèle *custombusters* se distingue des modèles *blockbuster*s et « génériques » en plusieurs points. Par sa technologie, principalement biotechnologique et capable de produire des molécules personnalisées, c'est-à-dire mieux adaptées aux spécificités de petites populations cibles. Par son mode d'innovation qui, tout en restant radical, fait plus fréquemment appel à une base de connaissance alimentée de façon coopérative, en collaboration avec des acteurs publics (laboratoires de recherche publics, associations, etc.) et privés. Par l'existence de brevets portant sur les procédés de production et non plus sur les seules formules chimiques des molécules. Par une financiarisation importante du processus de R&D, permettant un éclatement du processus et des risques afférents, ceux-ci étant répartis sur les partenaires : *start-up*, Research Organizations ou Contract Development & Manufacturing Organizations.

## Conclusion

Les réformes menées depuis 2008 ont conduit à une privatisation, soit du financement soit de l'offre de soins des systèmes de santé français et britannique. Celles-ci se sont aussi traduites par des restrictions budgétaires obligeant les acteurs publics de santé à tenter de compenser ces baisses de financement par des gains de productivité. Ceux-ci n'ont toutefois pas été suffisants et la qualité des services offerts s'est dégradée, comme l'illustre la situation de l'hôpital public, tant en France qu'au Royaume-Uni. Le renforcement du contrôle des prix des médicaments et les politiques de promotion des génériques ont affecté les profits des firmes, confrontées par ailleurs à une perte de brevets et à une baisse des innovations. Celles-ci ont d'abord réagi en se tournant vers un modèle « génériques ». Néanmoins, les nouvelles molécules permettant des traitements personnalisés, arrivées depuis 2012, sont commercialisées à des prix élevés avec la bienveillance des gouvernements. Ces politiques bienveillantes ont permis l'émergence d'un nouveau modèle de production plus proche du modèle *blockbusters* : le modèle *custombusters*. En définitive, après avoir subi une courte période de ralentissement de leurs profits, les firmes ont nettement moins souffert des politiques d'austérité que d'autres fournisseurs de soins (notamment les hôpitaux publics). Ainsi, les dividendes versés par Sanofi à ses actionnaires sont en hausse continue depuis 23 ans. Cette progression lui permet de passer de la troisième place des plus gros distributeurs français de dividendes en 2015 (3,48 milliards d'euros) à la première place en 2016 (3,79 milliards d'euros). De la même manière, les cinq plus grandes big pharma mondiales ont réalisé plus de 200 milliards d'euros de chiffre d'affaires et 47 milliards de bénéfices en 2015.

## Références bibliographiques


Abecassis P. (2014), « Le calcul économique en santé : leurre ou boîte à outils à l'intention du décideur ? », *Les Tribunes de la santé*, n° HS 3, p. 43-50, https://doi.org/10.3917/seve.hs03.0043.

Abecassis P., Coutinet N. (2015), « Médicaments génériques : pivot de la reconstruction de l'industrie pharmaceutique », *Revue de la régulation*, vol. 17, http://regulation.revues.org/11143.

Abecassis P., Coutinet N., Domin J.-P. (2014), « Les principes mutualistes confrontés aux modalités de regroupement des organismes complémentaires d'assurance maladie », *Revue internationale de l'économie sociale Recma*, n° 331, p. 60-75, https://doi.org/10.7202/1023485ar.

André C., Batifoulier P., Jansen-Ferreira M. (2016), « Health Care Privatization Processes in Europe: Theoretical Justifications and Empirical Classification, *International Social Security Review*, vol. 69, n° 1, p. 3-23, https://doi.org/10.1111/issr.12092.

Batifoulier P. (2014), *Capital santé : quand le patient devient client*, Paris, La Découverte.

Belloni A., Morgan D., Paris V. (2016), « Pharmaceutical Expenditure And Policies », *OECD Health Working Papers*, n° 87, Paris, OECD Publishing, https://doi.org/10.1787/5jm0q1f4cdq7-en.

Da Silva N. (2014), *Instituer la performance. Une application au travail du médecin*, Thèse de doctorat en sciences de l'information et de la communication, Université Paris-Ouest Nanterre, https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01480851/.

Dalingwater L. (2015), « The NHS at the Heart of the Election Campaign », *Revue française de civilisation britannique*, n° XX-3, https://doi.org/10.4000/rfcb.568.

Department of Health (2013), *The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014*, Department of Health and Association of the British Pharmaceutical Industry, December, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/621983/2014_PPRS_Scheme.pdf.

Ires (2010), « L'État social à l'épreuve de l'austérité », n° spécial, *Chronique internationale de l'IRES*, n° 127, novembre, http://www.ires.fr/publications/chronique-internationale-de-l-ires/itemlist/category/110-127.

Ires (2014), « Santé, éducation : services publics dans la tourmente », n° spécial, *Chronique internationale de l'IRES*, n° 148, décembre, http://www.ires-fr.org/publications/chronique-internationale-de-l-ires/itemlist/category/90-148.

Malerba F., Orsenigo L. (2006), « A History-friendly Model of Innovation, Market Structure and Regulation in the Age of Random Screening of the Pharmaceutical Industry », *in* Antonelli C., Foray D., Hall B.H., Steinmueller W.E. (eds.), *New Frontiers in the Economics of Innovation and New Technology. Essays in Honour of Paul A. David*, Northampton, Edward Elgar, p. 70-117.

Moses Z. (2002), *The Pharmaceutical Industry Paradox: A Strategic Analysis of the Countertrends of Consolidation and Fragmentation*, London, Reuters Business.

Reynaud M., Butor L., Foucaud D., Bonnevide P. (2013), *Rapport annuel du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladi*e, Paris, HCAAM, http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2013.pdf.

Robelet M. (2002), *Les figures de la qualité des soins : rationalisations et normalisation dans une économie de la qualité*, thèse de doctorat en sociologie, Université Aix-Marseille II.

Schweppenstedde D., Hinrichs S., Ogbu U. C., Schneider E.C., Kringos D.S., Klazinga N.S., Healy J., Vuorenkoski L., Busse R., Guerin B., Pitchforth E., Nolte E. (2014), *Regulating Quality and Safety of Health and Social Care. International Experiences*, Rapport de la Rand Corporation, London, Rand Corporation, http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_reports/RR500/RR561/RAND_RR561.pdf

Stuckler D., Basu S. (2014), *Quand l'austérité tue. Épidémies, dépressions, suicides : l'économie inhumaine,* Paris, Autrement ; traduit de Stuckler D., Basu S. (2013),*The Body Economic: Why Austerity Kills: Recessions, Budget Battles, and the Politics of Life and Death*, New York, Basic Books.

Surender R., Matsuoka K.Y., Ovseiko P.V. (2015), « Health System of United Kingdom », in *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02976-7.

Tabuteau D. (2013), *Démocratie sanitaire : les nouveaux défis de la politique de santé*, Paris, Odile Jacob.

Verstraete T., Fayolle A. (2005), « Paradigmes et entrepreneuriat », *Revue de l'Entrepreneuriat*, vol. 4, n° 1, p. 33-52, http://asso.nordnet.fr/r-e/RE0401tv_af.pdf.

Vogler S., Zimmermann N. (2016), *Glossary of the WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies*, Vienna, WHO.