

## Pharmacie mondiale : quelques nuages en vue

Le secteur de la pharmacie a connu une croissance soutenue de plus de 10 % par an jusqu'en 2002, grâce notamment à la vitalité du marché nord-américain. Les principaux facteurs en faveur de cette croissance ont été : les prix, l'importance de la demande et les performances commerciales de plusieurs produits-phares (*blockbusters*).

La pharmacie n'est pas affectée par la conjoncture économique globale. Les dépenses de santé et les autorisations de mise sur le marché constituent les principaux fondamentaux du secteur qui reste l'un des mieux notés : rentabilité élevée, *cash-flows* importants et croissance dépassant celle du PIB.

Néanmoins, depuis 2002-2003, on constate un ralentissement de la croissance (+ 8 %), confirmé au 1<sup>er</sup> semestre 2004. Le déclin rapide de plusieurs produits-phares tombés dans le domaine public depuis 2000, le peu de nouvelles molécules lancées au niveau mondial et la montée en puissance des génériques, notamment aux États-Unis, conjugués au renforcement des contraintes réglementaires expliquent en grande partie cet infléchissement. Par ailleurs, outre l'insuffisance de la productivité de sa R&D constatée depuis une quinzaine d'années, le secteur est confronté à un risque assez rare mais majeur : le risque thérapeutique. Cet aléa se traduit par le retrait brutal du marché d'un médicament-phare et par les charges financières qui en découlent. L'exemple révélateur le plus récent est celui de l'anti-inflammatoire *Vioxx* de l'américain Merck présentant des risques accrus d'accidents cardiovasculaires (plus de 27 000 décès aux États-Unis). L'annonce de son retrait brutal en septembre 2004 a fait chuter la capitalisation boursière du groupe de près d'un tiers ( près de 30 mds \$).

### Structure et fondamentaux du secteur

Le secteur est composé de trois segments : médicaments éthiques (75 % du chiffre d'affaires), génériques (13 %) et produits d'automédication (12 %) <sup>(1)</sup>. (cf. tableau 1)

Le secteur est dominé par des grands laboratoires (ou *Big Pharma* au nombre de 25 environ) poursuivant une stratégie de développement mondiale et centrant leurs activités dans les pays de l'OCDE (70 % du marché en valeur).

L'offre et la demande sont les facteurs fondamentaux du secteur. D'une part, le processus de la R&D ne cesse d'évoluer faisant de l'innovation thérapeutique le moteur de l'offre, d'autre part, les systèmes d'assurance-maladie, les besoins médicaux non satisfaits (Cancers, Sida, Alzheimer...) et le vieillissement de la population <sup>(2)</sup> sont les garants de la solvabilité de la demande.

### Un marché tiré par l'Amérique du Nord

La vitalité du marché pharmaceutique a été soutenue au cours des cinq dernières années, en dépit d'un ralentissement en 2002 : une hausse de 7 % en monnaies locales contre + 13 % en 2001 et + 12 % entre 1998 et 2000. Ce ralentissement est imputable principalement à l'effet conjugué de la montée en puissance des génériques et du fléchissement du marché japonais (baisse des prix).

Sur les six premiers mois de 2004, la croissance

mondiale demeure soutenue (+ 8 %). En 2003, la croissance à un chiffre semble se stabiliser, voire amorcer un léger redémarrage : les ventes du secteur ont atteint 492 mds \$, soit + 9 %. Cette croissance continue d'être soutenue par le dynamisme du marché nord-américain :

+ 14 %/an en moyenne entre 1999-2003. Ce dynamisme repose sur l'effet de *mix* « prix » et « structure ». Le facteur prix s'explique par l'augmentation tendancielle des prix des nouvelles spécialités et des *blockbusters* et par la libre fixation des prix. Le facteur structure traduit le déplacement de la demande vers des spécialités innovantes et plus onéreuses. D'où les performances commerciales exceptionnelles de plusieurs *blockbusters* réalisant la majorité de leurs ventes aux États-Unis (*Lipitor* de Pfizer : 9,2 mds \$ de CA en 2003).

En Europe, la croissance est plus modérée : + 11 % en moyenne. L'écart de croissance entre l'Amérique et l'UE s'explique notamment par les différences dans les modalités de gestion des dépenses pharmaceutiques. Aux États-Unis, le système des dépenses est éclaté (1/3 par les États et 2/3 par les assureurs privés). En Europe, la gestion des dépenses est plus centralisée avec des pressions exercées par les pouvoirs publics pour les limiter : encadrement et plafonnement des prix de vente, instauration des remboursements forfaitaires et incitation au développement des génériques (cf. graphique 1 et tableau 2).

Tableau 1

Part relative (%) de chaque segment/zone géographique en 2003 et croissance 1999-2003

Pays	éthiques	génériques	automédication
États-Unis	83	8	9
Japon	83	2 *	15 **
Allemagne	65	22	13
Royaume-Uni	67	16	17
France	88	5	7
Croissance annuelle 1999-2003	de +10% à +15%	+ 11%	< à + 5%

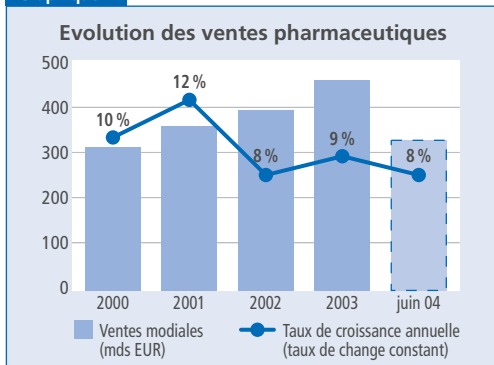
\* y.c. ventes à l'hôpital \*\* données 2000

Source : estimations Eurostat d'après données IMS, CA

(1) *Ethiques* : médicaments de prescription brevetés et remboursables. *Génériques* : copies légales des éthiques dont les brevets sont tombés dans le domaine public. *Automédication* (OTC, *Over-The-Counter*) : à prescription médicale facultative non remboursables.

(2) Les dépenses de santé des personnes de plus de 65 ans sont cinq fois supérieures à celles des jeunes adultes. En outre, selon IMS Health, 25 à 30 % de la population aura plus de 60 ans en 2025 (vs 15 % actuellement), tirant ainsi la consommation vers le haut.

Graphique 1



Source : IMS, CA

Tableau 2

	CA en 2003 en mds USD	Croissance 2003/2002	Part en %	TCAM en % 1999-2003
Amérique du Nord	229,5	+11	49	+14
Europe	129,7	+8	28	+11
Japon	52,4	+3	11	-0,6
Amérique latine	17,4	+6	4	+2
Asie Afrique Australie	37,3	+12	8	+16
<b>TOTAL</b>	<b>466,3</b>	<b>+9</b>	<b>100</b>	<b>+11</b>

Nota : le montant des ventes auditées par IMS Health est de 466,3 mds USD.

Source : Eurostaf, IMS

**Les spécialités éthiques résistent (+ 11 %), malgré la menace des génériques.**

Cette résistance est rendue possible grâce à l'innovation pharmaceutique, à sa protection et sa reconnaissance (SMR<sup>(3)</sup>, prix de vente et/ou de remboursement élevés), mais aussi grâce à l'évolution de l'épidémiologie dans les pays de l'OCDE et aux systèmes de protection sociale (solvabilité de la demande).

**L'automédication connaît une croissance modérée (+ 5 %).**

Son évolution est sensiblement inférieure à celle du marché pharmaceutique total : la croissance moyenne est estimée à moins de 5 % par an entre 1999 et 2003 car les conditions d'homologation et de dispensation des produits OTC demeurent

extrêmement hétérogènes d'un pays à l'autre. Sur le plan thérapeutique, tous les produits de prescription médicale obligatoire ne peuvent être candidats à l'automédication et les promotions y afférentes sont lourdes.

**Les génériques, en forte croissance, constituent une menace pour les produits phares.**

Le marché des génériques est particulièrement dynamique, avec une croissance annuelle moyenne des ventes (en valeur) de l'ordre de 10 à 15 % grâce au renforcement des politiques publiques de maîtrise des dépenses pharmaceutiques et au différentiel de prix entre *princeps* et génériques (de l'ordre de 30 % en France, 45 % au Royaume-Uni, 60 à 80 % aux États-Unis).

Dans pratiquement tous les pays, la croissance des génériques surpasse de loin celle des produits de marques. Par ailleurs, les parts de marché des génériques en 2003 sont illustrées par des taux de pénétration élevés dans des pays où les prix sont fixés ou négociés librement (Amérique du Nord, Royaume-Uni et Allemagne). A l'inverse, ces taux sont faibles dans des pays où les prix sont administrés (Europe du Sud). La pénétration des génériques est de 3 à 4 mois aux États-Unis contre 3 à 4 ans en Europe. Cela explique la baisse rapide des prix aux États-Unis dès que la molécule a perdu la protection de son brevet (cf. graphique 2).

**Des menaces de plus en plus fortes**

**Pressions des actionnaires et des investisseurs.**

Le secteur est soumis à la pression forte des investisseurs institutionnels (fonds de pension notamment aux États-Unis), en faveur des valeurs pharmaceutiques « pures », d'où une pression en faveur d'un recentrage sur les activités pharmaceutiques les plus profitables, essentiellement éthiques.

**Des contraintes réglementaires lourdes.**

Il s'agit du durcissement sur les droits des brevets, sur des essais cliniques (déclaration obligatoire de tous les tests) et sur les autorisations de mise sur le marché. Les contraintes réglementaires en matière d'essais cliniques ou d'homologation sont globalement équivalentes dans les pays industrialisés. En revanche, elles varient sensiblement d'un pays à l'autre concernant, par exemple, la fixation des prix. En Europe, malgré la volonté d'harmonisation, l'industrie reste étroitement dépendante des décisions des autorités nationales du fait des politiques fiscales et des régimes de couverture sociale. En Angleterre, le *National Health System* est financé par l'impôt et le patient n'a pas le choix du praticien. En France, le système est financé à 80 % par des cotisations obligatoires, mais le patient est libre de choisir son praticien. En Allemagne, le système est proche du système français, mais le patient peut choisir d'adhérer au régime général ou à un système de caisses privées.

Quel que soit le pays ou le système, la volonté des organismes sociaux est de réduire les dépenses de santé.

**Menace des génériques et insuffisance de la R&D.**

La tombée dans le domaine public à l'horizon 2007 d'un nombre important de *blockbusters* constitue l'un des défis majeurs auquel doit faire face la pharmacie éthique. Face à cette concurrence, la chute des ventes des *princeps* est désormais brutale, notamment aux États-Unis<sup>(4)</sup>. Au total, 36 mds \$ de chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique (soit 20 % du CA actuel des États-Unis) seraient menacés par les génériques aux États-Unis entre 2004 et 2007<sup>(5)</sup>. Par ailleurs, dans le but d'assurer rapidement le renouvellement des produits, le coût de la R&D moyen a plus que triplé depuis une dizaine d'années. Aujourd'hui, les budgets de R&D représentent en moyenne de 9 à plus de 20 % du chiffre d'affaires consolidé des laboratoires. Cette évolution s'explique notamment par le renforcement des réglementations liées à l'enregistrement des produits et par les taux d'échec élevés des phases initiales de développement, dont le

(3) La réévaluation générale des médicaments selon le critère du SMR (Service Médical Rendu) qui peut conduire à "dérémbourser" ou supprimer certains médicaments.

(4) Exemple : l'antidépresseur Prozac d'Eli Lilly, tombé dans le domaine public aux États-Unis au cours de l'été 2001 : le chiffre d'affaires est passé de près de 2 mds \$ à 645 M \$ en 2003.

(5) Les Echos, selon Lehman Brothers.

coût est estimé entre 70 et 75 % des dépenses totales en R&D<sup>(6)</sup> : en 2003, sur un coût total de la R&D de 630 M \$, 460 M \$ étaient voués à l'échec. Toutefois, malgré l'inflation des budgets, la productivité de la R&D des *Big Pharma* s'avère insuffisante et le nombre de nouveaux produits lancés chaque année demeure globalement stable : 40 sur la période 1994-2003 dont 30 % sont issues des biotechnologies. Le nombre de Nouvelles Entités Chimiques (NEC) le plus bas a été atteint en 2003 et 2004 paraît plus prometteur (cf. *tableau 3* et *graphique 3*).

**Alourdissement des dépenses promotionnelles.** Les dépenses promotionnelles représentent en moyenne entre 20 et 25 % des ventes consolidées des groupes leaders, soit une part plus importante que celle allouée à la R&D (9 à 20 %). Aux États-Unis, les dépenses promotionnelles directes aux consommateurs (DTC)<sup>(7)</sup> ont doublé depuis 1997, avec un impact fort sur les prescriptions : un médicament sur huit est prescrit grâce à la publicité (cf. *Nexium* d'AstraZeneca en 2003).

## Des réponses stratégiques indispensables

Alors que la menace des génériques se concrétise et que la pression sur les prix s'intensifie, l'appauvrissement du « pipeline » des laboratoires en molécules en développement les oblige à adopter deux grandes stratégies : le développement interne par le biais du renforcement et de la reconfiguration de la fonction R&D et/ou la croissance externe à travers des opérations de rapprochement.

### Amélioration de la productivité de la R&D.

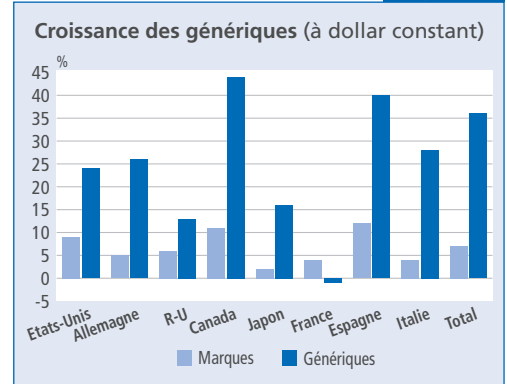
La recherche est trop coûteuse en raison de la sophistication des processus et donc un investissement massif dans les nouvelles technologies, mais aussi de l'augmentation du niveau d'exigence des autorités d'enregistrement. De plus, le nombre de nouveaux médicaments ne cesse de reculer (12,3 par an entre 1991 et 1995, à 7,2 durant la période 1996-2000, pour tomber à 3 depuis). La reconfiguration de la fonction R&D devrait se traduire par la multiplication des cibles thérapeutiques et par la rationalisation des programmes de recherche avec une forte sélectivité des projets en développement. En outre, afin de réduire les coûts de la recherche et de minimiser les taux d'échec, le développement du pipeline devrait passer par la multiplication des accords en développement dans la recherche, principalement les dernières phases les plus coûteuses et les plus longues.

Ainsi, la reconsidération de la recherche permettrait un raccourcissement des cycles et une économie de coûts. En effet, la réduction des cycles de la R&D suppose la création de nombreuses structures plus petites et plus souples dédiées à la R&D. Ces entités vendent à la maisonnière des résultats de recherche comme s'il s'agissait de sociétés de biotechnologies indépendantes<sup>(8)</sup>. Plutôt que d'enchaîner successivement les étapes, ce qui peut prendre 10 à 15 ans jusqu'à la mise sur le marché de la nouvelle molécule, certaines phases s'effectuent de plus en plus en parallèle. La durée du cycle varie alors de 6 à 9 ans. La réalisation d'économie de coûts passe par l'extension d'application des molécules existantes à d'autres thérapies, par la modification galénique et du dosage et par les accords de licence de molécules en cours de développement (co-développement).

### Les biotechnologies.

Le nombre de contrats passés avec les biotechs a quasiment doublé entre 1997 et 2001, pour s'approcher des 450. Aujourd'hui, près de 800 molécules issues des biotechs sont en phases II et III de développement et on estime qu'une quinzaine de produits issus des biotechs devraient être lancés chaque année d'ici 2008. De plus, avec une évolution annuelle de 20 %, les biotechnologies devraient fortement contribuer à renouveler les pipelines des laboratoires et à consolider ou élargir leur champ d'activité à des nouvelles thérapies. Il convient, cependant, de noter une baisse sensible des alliances avec les biotechs entre 2000-2002 (123 contrats contre 202 entre 1997 et 1999, soit - 40 %). Cette tendance traduit la plus grande prudence des *Big Pharma* et leur sélectivité accrue à l'égard des projets en partenariat avec les biotechs. Les laboratoires privilégiés

Graphique 3



Source : IMS

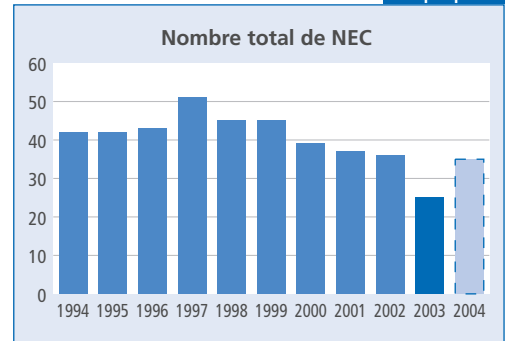
Tableau 3

	1998	1999	2000	2001	2002
R&D	11913	13847	16680	17264	18497
Nbre de molécules lancées	6	6	3	5	6
dt Nbre molécules licenciées	0	2	1	1	0

\* AstraZeneca, Aventis, GlaxoSmithKline, Merck & Co et Pfizer

Source : CA à partir des données de l'Observatoire des stratégies industrielles

Graphique 3



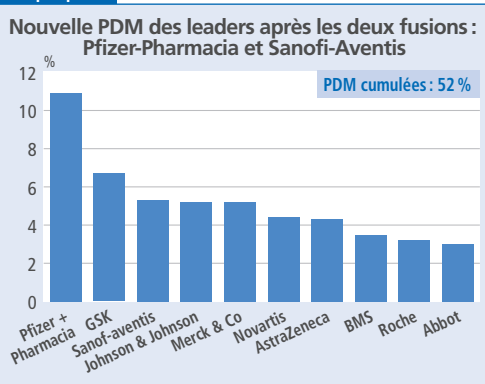
Source : IMS Health

(6) A titre d'exemple et selon IBM Consulting, entre 1997 et 2001, 28 projets en phase II et III de développement dont le potentiel de vente était estimé à plus de 20 mds \$, ont été abandonnés.

(7) Direct to Consumer.

(8) Cf. l'exemple de GlaxoSmithKline : création de petites unités semi-autonomes employant de 100 à 150 chercheurs.

Graphique 4



Source : IMS

**La croissance externe.** Le renforcement des positions sur les marchés stratégiques, le renouvellement des pipelines de produits en développement et les gains de marge opérationnelle sur l'ensemble des activités sont les motivations stratégiques à la multiplication des croissances externes. Sur la période 1998-2002, le nombre d'opérations de croissance externe a enregistré une hausse de + 11 % l'an. Toutefois, malgré l'accélération de sa concentration – qui reste nettement inférieure à celle d'autres secteurs industriels – depuis la fin des années 1990, le secteur demeure encore fragmenté : les dix leaders captent 52 % du marché en valeur. Le leader américain Pfizer ne contrôle que 11 % environ du marché, même après sa fusion avec Pharmacia (cf. graphique 4). En matière de R&D, la rentabilisation des plateformes à haut débit intégrant les nouvelles technologies suppose en effet une taille critique qui permet également de diversifier un éventail de projets plus large. Aussi, la taille constitue un avantage compétitif pour ce qui est du développement et de la commercialisation. Toutefois, globalement, les plus grands laboratoires n'affichent pas de meilleures performances. Car, au delà d'un certain seuil, la taille devient aussi un handicap. L'inertie et la bureaucratismation qu'elle génère inévitablement sont incompatibles avec la souplesse, la réactivité et la capacité à prendre des risques, indispensables à l'épanouissement de la créativité.

(9) Dont la mise en œuvre dépendra des élections américaines.

(10) Réforme limitant le nombre de brevets déposés pour une même spécialité.

## Perspectives d'évolution

Malgré des fondamentaux solides du secteur, le ralentissement de la croissance constaté en 2002 et 2003 devrait se poursuivre, avec une progression en valeur, selon *IMS Health*, plus proche des 7-8 % que des 10 % de la période précédente (1998-2002).

Les États-Unis demeureront toujours plus dynamiques avec un léger tassement : + 9 %. La prochaine réforme *Medicare* (9) annoncée en mars 2003 et le vieillissement de la population restent favorables à la croissance. Cependant, la pression sur les prix, la réforme du *Hatch-Waxman Act* (10) et le risque d'importations parallèles en provenance du Canada limitent la performance. Le Japon atteindrait un taux de croissance d'environ 3 %, malgré la reprise économique. Le mal du secteur au Japon réside dans les baisses de prix imposées par le gouvernement.

L'Europe, maintiendrait des taux de croissance de 3 à 8 % selon les pays grâce à la solvabilité de la demande, au vieillissement de la population et à l'harmonisation des prix européens à la hausse pour les prix les plus bas. Toutefois, les menaces persistent : intensification des mesures de régulation des dépenses pharmaceutiques, développement des importations parallèles et croissance de la part des génériques dans les pays du Sud de l'Europe.

Les résultats semestriels 2004, supérieurs aux attentes, témoignent de la bonne résistance des grands acteurs européens à un environnement réglementaire et concurrentiel délicat. Toutefois, il sera difficile d'affirmer sa prospérité au laboratoire anglo-suédois AstraZeneca depuis qu'il a subi en septembre dernier un revers sur son médicament le plus prometteur, l'anticoagulant *Exanta*. L'échec de ce *blockbuster* potentiel souligne la « fragilité » des laboratoires, dépendants des nouvelles molécules, mais confrontés aussi à des tests de sécurité de plus en plus sévères.

**Abdelmalek BOUZELMAT**

01 43 23 07 63

abdelmalek.bouzelmat@credit-agricole-sa.fr

Achevé de rédiger le 20 octobre 2004

## Perspectives

est une publication de la Direction des études économiques de  
Crédit Agricole S.A.

75710 PARIS Cedex 15 - Fax : 01 43 23 58 60

Directeur de la publication : Gilles Guitton

Rédacteur en chef : Pascal Blanqué - Secrétariat de rédaction : Véronique Champion-Faure

Gestion des abonnements : Elisabeth Nicolas - Tél : 01 43 23 55 44

Internet : <http://www.credit-agricole.fr/caliosque-eco/index.shtml>