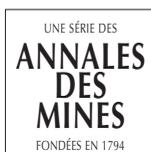


FÉVRIER 2005 - 23,00 €

# R É A L I T É S INDUSTRIELLES

ISSN 1148-7941



## Rédaction

120, rue de Bercy - Télédéc 797  
75572 Paris Cedex 12  
Tél. : 01 53 18 52 63  
Fax : 01 53 18 52 72  
<http://www.annales.org>

**Michel Louis Lévy**, rédacteur en chef

**Danièle Barbier**, secrétaire générale  
de la rédaction des Annales des Mines

**Danielle Degorce, Martine Huet**,  
assistantes de la rédaction

Comité de rédaction de la série  
Réalités industrielles :  
**Michel Matheu, président,**  
**Pierre Amouyel,**  
**Grégoire Postel-Vinay,**  
**Claude Trink**

Maquette conçue par  
**Tribord Amure**

Fabrication : **AGPA Editions**  
4, rue Camélinat  
42000 Saint-Étienne  
Tél. : 04 77 43 26 70

Fax : 04 77 41 85 04  
e-mail : [agpaedit@yahoo.com](mailto:agpaedit@yahoo.com)

## Abonnements et ventes

**Editions ESKA**  
12, rue du Quatre-Septembre  
75002 Paris  
Tél. : 01 42 86 55 73  
Fax : 01 42 60 45 35

<http://www.eska.fr>

## Directeur de la publication :

Serge Kebabtchieff  
Editions ESKA SA  
au capital de 40 000 €  
Immatriculée au RC Paris  
325 600 751 000 26

Un bulletin d'abonnement est encarté  
dans ce numéro entre les pages 17 et 18.

Vente au numéro par correspondance  
et disponible dans les librairies suivantes :  
Presses Universitaires de France - PARIS ;  
Guillaume - ROUEN ; Petit - LIMOGES ;  
Marque-page - LE CREUSOT ;  
Privat, Rive-gauche - PERPIGNAN ;  
Transparence Ginestet - ALBI ;  
Forum - RENNES ;  
Mollat, Italique - BORDEAUX.

## Publicité

J.-C. Michalon  
directeur de la publicité  
Espace Conseil et Communication  
44-46, boulevard G. Clemenceau  
78200 Mantes-la-Jolie  
Tél. : 01 30 33 93 57  
Fax : 01 30 33 93 58

## Table des annonceurs

Annales des Mines : 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> de couverture,  
pages 4, 89 et 90.

Illustration de couverture :  
Recherche génétique, autoradiogramme.  
Photo Tek image/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

# S o m m a i r e

## Médicament et innovation : forger le nouveau modèle français

3 Avant-propos  
*Jean-Pierre Raffarin*

## Une industrie en pleine mutation

5 L'industrie pharmaceutique : le rôle de l'innovation  
*Jean-Michel Yolin*

11 Recherche et médicaments : révolutions scientifiques et évolutions  
multiformes des entreprises  
*Bernard Lemoine*

19 L'avenir de la recherche européenne dans le domaine pharmaceutique  
*Jean-François Dehecq*

## Les défis à relever

23 Rendre possible un accès plus précoce au médicament  
*Patrick Le Courtois*

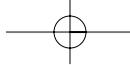
27 S'intégrer dans un espace européen de la recherche clinique en oncologie  
*Véronique Diéras et Docteur Pierre Bey*

31 Et si la France n'était plus qu'un comptoir de distribution de médicaments ?  
*Francis Fagnani, François Saint-Cast, Sabine Gadenne, Jean-Luc Hertz  
et Véronique Ameye*

36 Rattraper notre retard en biotechnologies  
*Philippe Pouletty*

## Soutenir l'innovation : l'efficience du modèle français en question

40 Du rôle directeur des Etats-Unis sur le marché du médicament  
*Antoine Masson*  
Encadré : **La France vue des big pharmas américaines**, *Frédéric Champavere*



---

**43 Des politiques publiques efficaces de soutien à l'innovation pharmaceutique : Royaume-Uni et Espagne**

*Antoine Masson*

**51 Les politiques d'innovation des Etats membres de l'Union européenne dans le domaine des biotechnologies**

*Docteur Thomas Reiss et Elena Prats*

**Innovations thérapeutiques et équilibre des comptes sociaux**

**57 Comparaisons internationales de prix des médicaments : la France au niveau moyen européen ?**

*Christine de Mazières*

**62 Vers une culture de l'évaluation économique des produits de santé par les politiques publiques ?**

*Claude Le Pen*

**66 Le médicament générique : des attentes à la réalité**

*Romain Lesur*

**69 Le commerce parallèle des médicaments dans l'Union européenne : un fléau utile ?**

*Blandine Fauran*

**Conclusion**

**75 Rendre la France plus compétitive et attractive pour les industries pharmaceutiques : est-ce possible ?**

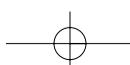
*François Rain*

**80 Hommage à Jean Marmot**

*Philippe Séguin*

**81 Résumés étrangers**

Ce numéro  
a été coordonné  
par  
Pierre-Noël Lirsac



# Avant-propos

**Jean-Pierre Raffarin**  
*Premier Ministre*

Ce numéro spécial de « Réalités industrielles » considère le médicament sous ses trois aspects. Thérapeutique : le médicament soigne, en France et dans le monde ; économique : le médicament fonde une industrie en croissance, axée sur la recherche ; social : le médicament est acheté par notre système de santé, soumis à la pression financière que l'on sait.

En matière de santé publique, le médicament permet des progrès constants et décisifs dans l'acte de soin, hier la découverte des antibiotiques, aujourd'hui les trithérapies contre le sida. Les biotechnologies orientent désormais les médicaments vers des thérapeutiques plus ciblées, plus efficaces, mieux tolérées et surtout nouvelles. Sur les 18 000 pathologies recensées par l'OMS, 12 000 n'auraient aujourd'hui pas de traitement satisfaisant. Les progrès thérapeutiques qui restent à accomplir sont donc considérables. Grâce à la qualité de sa recherche, la France peut et doit s'engager résolument dans ce secteur des sciences de la vie et maintenir son rang dans l'innovation.

Au plan économique, l'enjeu est également considérable. Le marché mondial du médicament (492 milliards de dollars en 2003) croît à un rythme de 8 % par an, soit trois à quatre fois plus vite que le PIB français. Cette tendance est durable du fait du vieillissement général de la population, des nouvelles attentes en matière de mieux-être et de l'augmentation de la population mondiale. Or la France est une grande puissance industrielle du médicament. Au sein

d'une filière française des industries de santé employant 300 000 personnes, les industries du médicament emploient directement 100 000 personnes et ont réalisé un chiffre d'affaires d'environ 36 milliards d'euros en 2003. Ce secteur a toujours été créateur d'emplois qualifiés et peu concurrencés par les pays à bas coût de main d'œuvre. Le médicament est une industrie d'avenir pour un pays développé comme le nôtre.

Le médicament est également l'une des composantes importantes de nos dépenses de santé. Des processus d'évaluation et de régulation performants, transparents et intègres sont nécessaires. Cela implique aussi de réserver nos moyens collectifs aux médicaments qui sont les plus efficaces et d'en négocier conventionnellement les prix et les usages. La réforme de l'assurance maladie, votée à l'été 2004, constitue une avancée significative dans cette direction.

Afin de pouvoir prendre en compte ces différents enjeux, parfois contradictoires, j'ai créé un Conseil Stratégique des Industries de Santé. Ce conseil, composé des trois ministres concernés et de chefs de grandes entreprises françaises et étrangères de la pharmacie, me proposera les mesures susceptibles de renforcer la compétitivité et l'attractivité de la France pour les industries du médicament.

Les lecteurs trouveront dans les articles qui suivent matière à d'abondantes réflexions et propositions. J'en remercie vivement tous les auteurs. •

# R É A L I T É S INDUSTRIELLES

une série des Annales des Mines

## SOMMAIRE

### Histoire d'une grande mutation industrielle

- **Charbonnages de France et la société française**  
par Philippe de Ladoucette

### Les enjeux et l'intervention de l'État

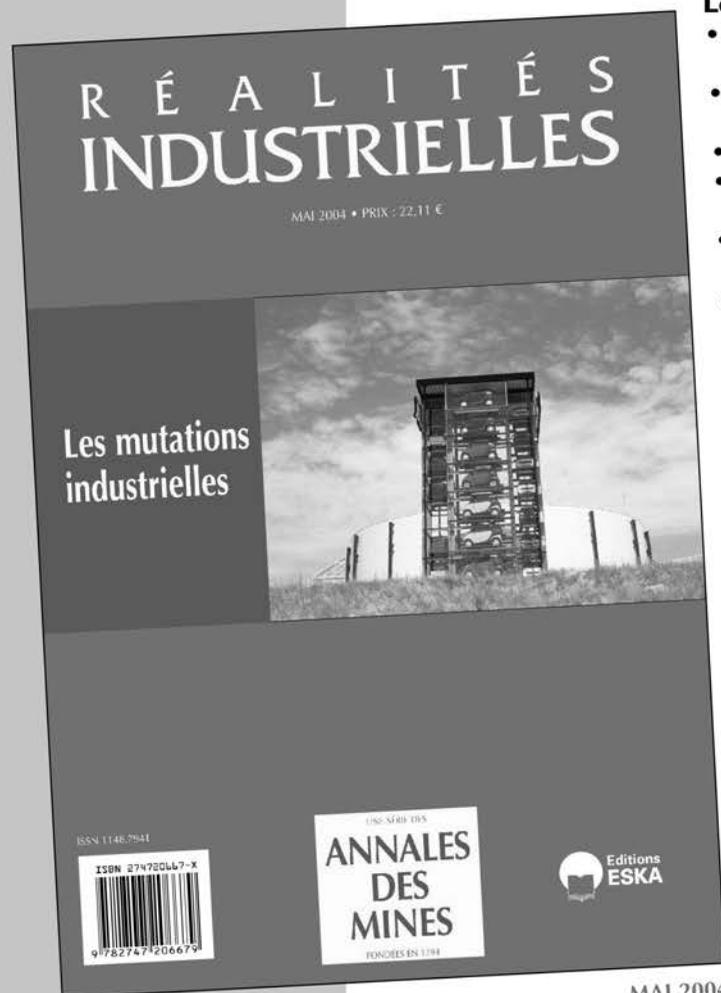
- **Reconversion Industrielle dans la France d'aujourd'hui : outils et méthodes** par Noël Huret
- **L'Etat et les mutations industrielles**  
par Frédérique Pallez et Franck Aggeri
- **Le rôle de coordinateur/chef de projet** par Michel Bove
- **« Mieux vaut prévenir que guérir ». Un regard international sur les mutations industrielles** par Sergio Arzeni
- **Mutations industrielles : un challenge social fondamental !**  
par Jean-Marc Mohr
- **Le rôle du reclassement dans la conversion industrielle**  
par Xavier Tedeschi

### Exemples, témoignages et enseignements

- **La convention de redynamisation Moulinox en Basse-Normandie : Contenu et Enseignements**  
par Eric Tardieu et Didier Cultiaux
- **Le développement territorial lié aux restructurations industrielles : approches, acteurs, coût, financement, résultats**  
par Claude Trink
- **Le partenariat CCM/Sofirem dans le cadre de Creusot Montceau-Développement**  
par Didier Mathus
- **Forbach et la Moselle-Est misent sur les nouvelles technologies pour réussir leur mutation industrielle**  
par Charles Stirnweiss
- **Sodiv, une société de reconversion locale, dédiée à la reconversion industrielle du Bassin potassique**  
par Gilbert Decker
- **Comment continuer à croire qu'il est possible de former à la création d'entreprises !**  
par Stéphane Boiteux et Jean-Claude Duriez
- **Les centres de contacts clients, au cœur d'une société relationnelle**  
par Philippe Baldin et Frédéric Jurain

### En guise de conclusion...

- **La France qui ne veut pas tomber** par Grégoire Postel-Vinay



MAI 2004  
ISSN 1148.7941  
ISBN 2-7472-0667-X

## BULLETIN DE COMMANDE

A retourner aux Éditions ESKA, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 PARIS

Tél. : 01 42 86 55 73 - Fax : 01 42 60 45 35 - <http://www.eska.fr>

Je désire recevoir ..... exemplaire(s) du numéro de **Réalités Industrielles** mai 2004 « Les mutations industrielles » (ISBN 2-7472-0667-x) au prix unitaire de 22,11 € TTC.

Je joins  un chèque bancaire à l'ordre des Éditions ESKA

un virement postal aux Éditions ESKA CCP PARIS 1667-494-Z

Nom ..... Prénom .....

Adresse .....

Code postal ..... Ville .....

# Industrie pharmaceutique : le rôle de l'innovation

**Les activités des entreprises pharmaceutiques se déclinent, selon la chaîne de développement du médicament, de l'innovation jusqu'au marché, avec des acteurs très différents, mais complémentaires. Renforcer l'attractivité de la France implique d'intervenir dans les phases amont du développement de médicaments. La présence d'un tissu de *start-up* est une des principales conditions pour l'implantation des entreprises pharmaceutiques, dont le cœur de métier consiste à conduire au marché les molécules innovantes découvertes par les *start-up*.**

**par Jean-Michel Yolín,  
Conseil général des Mines**

**E**n partant de la vente du médicament pour remonter à la découverte de molécules nouvelles, les activités de l'industrie pharmaceutique ont des logiques techniques économiques et financières notablement différentes et qui, de ce fait, ne peuvent

que rarement être réalisées de façon compétitive dans la même structure.

## Une structure industrielle très spécifique

En aval, il y a les activités de marketing (publicité, visite médicale, organisation de congrès, avantages divers accordés aux personnes ayant une influence dans l'acte de prescription...) qui représenteraient environ 20 % du chiffre d'affaires des « *big pharma* ». Mais avant d'être vendus, les médicaments doivent être fabriqués, avec une production incluant fabrication des matières actives et mise en forme pharmaceutique. C'est de plus en plus une activité marginale dans la valeur ajoutée pour les laboratoires basés sur l'innovation. En cela l'industrie pharmaceutique se rapproche de l'industrie informatique : coûts de développement importants, coûts de (re)production marginaux, sauf pour ce qui concerne la sécurité sanitaire, avec des conséquences financières très importantes en cas de manque de rigueur.

La mise sur le marché de médicaments nécessite en effet des essais cliniques, l'élaboration de dossiers administratifs ainsi que des actions dans le domaine juridique (propriété intellectuelle, gestion des contentieux, procès...). C'est une activité à faible intensité inventive (même si parfois les essais cliniques peuvent fournir des idées pour améliorer le médicament, accroître ses indications, et définir des protocoles thérapeutiques performants) mais c'est l'étape la plus onéreuse dans le développement d'un nouveau médicament au niveau mondial (deux tiers du coût de la R&D) et c'est celle qui justifie aujourd'hui la constitution de très grands groupes.

## La phase de mise au point des molécules nécessite du personnel de recherche très qualifié

On constate que les *me-too* (médicaments analogues à ceux déjà sur le marché) conduisent à des dépenses dans ce domaine plutôt supérieur aux vraies innovations. En effet, il ne faut pas se cacher que les dépenses d'essais cliniques représentent dans ce cas, pour une part non négligeable, une dépense de nature marketing : il s'agit, en apportant des contrats à des leaders d'opinion dans le milieu hospitalier, d'assurer la promotion de l'usage du médicament en question auprès des praticiens et une influence bienveillante pour bénéficier d'une « ASMR ». Cette politique est parfois couronnée d'un succès spectaculaire : par exemple, d'après une étude d'*Accenture*, le Zantac, *me-too* du Tagamet, a, en dix ans, atteint un chiffre d'affaires 8 fois supérieur à celui-ci.

La phase d'essais cliniques est très largement externalisée vers des hôpitaux et cliniques pour les essais, et vers les CRO (*Contract Research Organisations* : plus de 130 en France). Les CRO sont des sociétés spécialisées dans les essais et leur

exploitation statistique, le remplissage de dossiers administratifs, l'organisation de la participation de professeurs dans les congrès (production de communication scientifique, organisation des séjours et voyages post congrès, et, semble-t-il, versement de rémunérations complémentaires dans la mesure où les rémunérations directes par les laboratoires pharmaceutiques sont limitées en France à 4,5 k€ par an...).

La mise au point de médicaments commercialisables suppose des travaux de recherche pour l'élaboration des molécules à utiliser par la suite.

Pour les molécules véritablement innovantes provenant de la recherche « *Discovery* », des phases d'optimisa-

tion sont nécessaires pour pouvoir utiliser ces molécules chez l'homme. En général, ces molécules, qui ont prouvé leur efficacité thérapeutique dans des tests *in vitro* ou chez l'animal, présentent des toxicités ou des effets secondaires indésirables qu'il convient de neutraliser : cet « affinage » de la molécule nécessite un travail extrêmement lourd pour analyser et comprendre ces effets, créer de nombreuses variantes et les tester. Cette phase conduit à éliminer un nombre considérable de molécules « candidates ».

Pour les *me-too* ou le perfectionnement de médicaments existants, cette étape consiste à développer une molécule semblable à une de celles existant déjà sur le marché mais en évitant de tomber sous le coup des brevets des concurrents, ou encore de prolonger une de ses propres molécules dont le brevet va tomber dans le domaine public, en y apportant des modifications permettant de déposer un nouveau brevet. Dans cette phase, les recherches visent bien évidemment également à « améliorer » la molécule (réduction des effets secondaires, élargissement des indications thérapeutiques...).

Dans les deux cas cette phase est très coûteuse (30 à 40 % du coût de la recherche pour donner un ordre de grandeur) et nécessite du personnel de recherche très qualifié. C'est une phase cruciale et onéreuse qu'il est très difficile d'externaliser.

## La recherche « *Discovery* », phase la plus stratégique

La recherche « *Discovery* » est le stade de la véritable innovation. A ce stade absolument crucial, qui consiste à innover dans les méthodes de soins, il est extrêmement difficile de dissocier la recherche médicale de la recherche sur le médicament. En effet, pour concevoir un nouveau médicament, sauf à opérer comme autrefois en procédant à d'innombrables essais en aveugle (avec un rendement nécessairement décroissant malgré l'accroissement de la productivité des méthodes de tests), il est indispensable de comprendre les mécanismes de développement de la

maladie pour pouvoir créer des molécules permettant de lutter contre elle. Un des axes de développement actuels les plus prometteurs, la bio-informatique, qui procède à partir de modélisation des molécules, fait appel à des mathématiques très élaborées (une molécule d'ADN est en fait un véritable programme informatique).

Cette phase nécessite beaucoup de créativité, et l'expérience montre que cette créativité décroît avec la taille des laboratoires.

Paradoxalement, les fusions - acquisitions auxquelles nous avons assisté ces vingt dernières années, rendues indispensables par la mondialisation et le coût du développement et de la promotion des nouvelles molécules (en moyenne 800 millions de dollars), ont diminué la capacité d'innovation des entreprises pharmaceutiques.

On estime qu'au moins la moitié des molécules véritablement innovantes proviennent soit des laboratoires publics, soit des petites structures de recherche, soit des laboratoires petits et moyens et des *start-up*. D'après Marc Giget, professeur de la chaire d'économie de l'innovation au Conservatoire national des Arts et Métiers, « *ce sont les petits laboratoires et les start up qui sont à la source de l'innovation, l'essentiel des nouvelles molécules viennent des petits laboratoires. La part des grands laboratoires est en baisse tendancielle* ». Cette phase la plus stratégique pour l'avenir à long terme des entreprises est paradoxalement la moins onéreuse (5 à 15 % du coût de la recherche soit 1 à 2 % du coût total du médicament), mais c'est aussi la plus difficile à organiser et à manager. Elle nécessite très peu de chercheurs, souvent très jeunes mais de génie (des « graines de prix Nobel ») sans respect pour les hiérarchies, alors que les phases ultérieures impliquent de gros bataillons pas trop inventifs, mais bien organisés et dressés à respecter des protocoles très stricts pour un processus de recherche « à la chaîne » où un génie créatif trouve aussi mal sa place que Charlot dans « Les temps modernes ».

Les *Big Pharma* que nous avons rencontrées ont toutes aujourd'hui pris

conscience de ce phénomène (qu'elles récusent encore avant les grandes fusions en pensant que la « masse critique » s'appliquait à la créativité). Elles ont essayé, avec des succès relatifs, de créer de petites structures très indépendantes à l'abri du management de la R&D, nécessairement très « prussien » : c'est le cas, par exemple, de BioXell (Roche), NovusPharma (Boehringer Mannheim), ProSkelia (Aventis), Basilea (Roche), Newron Pharmaceuticals (Pharmacia Upjohn).

Une deuxième approche utilisée pour augmenter la créativité est de développer une organisation en réseau permettant des partenariats très étroits avec des structures par nature plus innovantes (recherche publique, *start-up*, « petits

laboratoires »...

Ces partenariats passent soit par des programmes de

recherche en commun avec des équipes mixtes, soit par les participations au capital (*corporate venture*, R&D *partnership*, rachat) soit par des accords de licence pour le développement du produit, voire même des *joint-ventures* avec intéressement à la commercialisation effective...

## Des acteurs économiques de logique très différente

De par la diversité de ses activités, l'industrie pharmaceutique est constituée d'acteurs économiques de logique très différente, mais complémentaires.

Les *Big Pharma* ont pour cœur de métier le développement et la commercialisation dans le monde entier de médicaments brevetés. Elles se présentent souvent comme des « *research based companies* ». Il serait au moins aussi exact de les présenter comme des « *merchandising based companies* » : leur véritable puissance se situe au niveau de leur réseau mondial de vente (visiteurs médicaux, réseaux de relation auprès des leaders d'opinion médicaux...) ; la fonction « promotion et commercialisation » représente, avec 36 % des effectifs, plus du double de la R&D (15,1 %) (source LEEM), et environ la moitié des nouvelles molécules mises sur le marché ne proviennent pas de

leur propre recherche. Cette situation ne fait d'ailleurs que s'amplifier : 3 000 des 4 000 médicaments provenaient en 1993 de la recherche des 50 plus grosses compagnies pharmaceutiques. Malgré les fusions, en 1999, sur les 7 500 nouveaux médicaments il n'y en avait toujours que 3 000 originaires des 50 plus gros (1) : tous les *blockbusters* de Bristol Myer Squibb proviennent de licences (Pravacol, Taxol, Glucophage, Plavix, Avapro) (2).

Accenture dans son « *white paper 2002, a vision for the future* » remarquant que le succès d'un produit dépendait plus de la stratégie commerciale que de ses qualités intrinsèques préconise même d'aller un cran plus loin et de focaliser la *Big Pharma* sur la constitution d'un portefeuille permettant un marketing optimisé en se procurant les produits nécessaires par des licences. Cela permettrait de pallier ainsi la faible productivité de la recherche interne

et le fait que les découvertes ne correspondent pas toujours aux besoins des com-

merciaux « *The current model may be delivering none of the benefits of autonomy and few of the advantages of integration... they will balance risk in the portfolio by sourcing multiple products from multiple R&D partners to ensure their ability to select the right products at the right time. Intranet facilitates collaboration within companies that may be widely dispersed* ». Fin 2002, Bayer indiquait qu'il comptait réduire ses activités dans la Recherche en externalisant notamment sa R&D sur les maladies respiratoires et sur l'asthme (3).

La taille des *Big Pharma* peut également être un élément de fragilité : étant solvables, le moindre problème de sécurité sanitaire peut entraîner des conséquences catastrophiques sur leur marché principal, les Etats-Unis. Il n'est pas rare, en effet, que les indemnités accordées par les tribunaux atteignent des sommes se chiffrant en milliards de dollars et la simple annonce du retrait d'un médicament peut se traduire par une perte immédiate de capitalisation boursière de plusieurs dizaines de mil-

liards de dollars (voir Bayer ou, plus récemment, le Vioxx en 2004, avec 32 milliards de dollars pour Merck).

**Les start-up** se trouvent notamment dans le domaine des biotechnologies : ces entreprises, représentant un mouvement foisonnant, avec des fluctuations dans leur développement fortement influencé par des phénomènes de mode très cycliques dans les financements, souvent assuré par le *venture capital* (engouement excessif conduisant à un surfinancement, bulle financière, suivi par une raréfaction des capitaux amenant à l'asphyxie aussi bien les bons que les mauvais projets... nouvel engouement...).

Elles représentent cependant une partie majeure du cœur du processus innovant : pour donner une idée de leur importance notons qu'en 2001 les 10 principales acquisitions d'entreprises de biotechnologies ont représenté 25 milliards de dollars (4). La majeure partie d'entre elles se

### **Paradoxalement, les fusions-acquisitions ont diminué la capacité d'innovation des entreprises pharmaceutiques**

développent aux Etats-Unis. Notons toutefois la place significative du Royaume-Uni, de l'Allemagne et surtout des Pays Nordiques.

**Les entreprises pharmaceutiques petites ou moyennes** sont en général beaucoup plus productives en termes d'innovation que les *Big Pharma*. Pour certains médicaments correspondant à des niches (en particulier ceux qui sont uniquement prescrits par des spécialistes), ces petits laboratoires peuvent aller jusqu'à la commercialisation au niveau mondial : n'oublions pas que le chiffre de 800 M€ considéré comme nécessaire pour développer une molécule n'est qu'une moyenne mais avec des écarts considérables selon le type de molécule : on ne peut donc utiliser ce chiffre de façon mécanique comme beaucoup ont intérêt à le faire. Pour certains créneaux ce chiffre est plutôt de 50 à 100 M€ étalés sur 10 ans et ne justifie donc absolument pas une structure de *Big Pharma*.

Pour d'autres, qui ont un potentiel commercial plus large, et qui nécessitent un démarchage des praticiens généralistes, il convient de pouvoir s'appuyer sur des réseaux de visiteurs médicaux de grande ampleur (plusieurs dizaines de mil-

liers de commerciaux) et le développement du médicament se fait alors dans le cadre d'un accord de licence ou de partenariat.

Il y a alors parfaite complémentarité entre une structure dont la petite taille permet d'innover (comme Transgène ou Beaufour-Ipsen) et une autre dont la grande taille permet une diffusion mondiale rapide et efficace : c'est sans doute vers de tels « écosystèmes » qu'il faut tendre à aller en créant un environnement propice au développement complémentaire de chacune de ses composantes.

Certains laboratoires peuvent être considérés comme non innovants (ou anciennement innovants). Ces PME dépendant très fortement de leur créateur ont été en général très innovantes à une certaine époque mais l'entreprise a parfois vieilli avec son fondateur (ceci n'est pas spécifique au secteur de la pharmacie), et elle a décroché de la course. Leur stratégie consiste alors souvent à essayer de se vendre au meilleur prix (ce qui règle également des problèmes de succession souvent difficiles pour des entreprises bâties autour d'une très forte personnalité) : c'est ce que l'on pourrait appeler « la stratégie du chant du cygne » (qui est extrêmement payante). Celle-ci consiste alors à supprimer ce qui reste de la recherche (centre de coût immédiat à profit éventuel et différé) et à augmenter les investissements en « promotions » pour doper les ventes, améliorer le bénéfice à court terme et donc améliorer les ratios qui permettent d'évaluer la « valeur » du labo. Elles présentent ainsi également un profil séduisant pour un investisseur étranger : un réseau de commerciaux bien introduits dans le milieu médical sans trop de frais généraux. Cette stratégie correspond souvent à des labos petits et moyens (mais ce n'est clairement pas le cas de tous les labos petits et moyens, loin de là) mais ce peut être aussi le cas de *big pharma* au pipeline dégarni.

(1) Parexel's pharmaceutical sourcebook.

(2) MedAd News nov 2000, cité par accenture.

(3) Les Echos 13 novembre 2002.

(4) Source : PriceWaterhouseCooper.

## Fabrication des principes actifs et des génériques

Parmi les acteurs de l'industrie pharmaceutique, on trouve également des entreprises chimiques capables d'élaborer des molécules complexes et d'une grande pureté.

Autrefois la fabrication des principes actifs était au cœur stratégique des grandes entreprises pharmaceutiques (notamment des entreprises allemandes, suisses ou de Rhône Poulenc), l'origine de ces entreprises était dans la fourniture de produits chimiques (notamment les colorants) pour l'industrie textile et l'industrie du cuir (d'où leur localisation le long du Rhin car leurs clients avaient besoin de beaucoup d'eau pour la teinture ou le traitement des peaux). Leur maîtrise des processus complexes de la chimie fine les a conduites à se développer dans le secteur particulièrement rémunérateur de la pharmacie. Aujourd'hui la fabrication n'est plus stratégique pour les *Big Pharma* (en termes de *know-how*) et elle est marginale dans la structure de prix de revient (si l'on met à part certains produits issus des biotechnologies). Ceci ne signifie pas, bien entendu, que les entreprises puissent s'en désintéresser totalement car un manque de rigueur dans la fabrication peut avoir des conséquences financières de très grande ampleur. Une tendance se dessine donc vers la sous-traitance, soit pour des raisons de prix de revient (molécules chimiques) soit pour des raisons de maîtrise technologique (produits issus des biotechnologies, fabriqués par des *start-up*) et il est symptomatique de constater que les trois grandes entreprises pharmaceutiques allemandes, leaders mondiaux il y a vingt ans ont aujourd'hui disparu de la liste des vingt premières entreprises du secteur.

On note une tendance à la délocalisation de cette activité en Chine et en Inde où l'on trouve, dit-on, des productions d'une meilleure qualité qu'aux États-Unis avec des coûts très inférieurs et une flexibilité plus grande (il est en effet plus facile d'y recruter du personnel de haut niveau d'éducation pour ce type de travail). On ne peut que s'interroger à terme sur notre capacité à conserver des

activités industrielles de ce type avec du personnel gagnant plus d'argent, travaillant moins, de façon moins flexible et en n'étant pas plus performants, alors que les frontières s'ouvrent, que les transports sont de plus en plus rapides et de moins en moins coûteux. Certes, à court terme, on peut consommer le capital accumulé et faire des emprunts pour maintenir cette situation, mais pour combien de temps ?

Des entreprises assurant la mise en forme pharmaceutique, le façonnage, font également partie du paysage de l'industrie pharmaceutique.

Fabrication de poudres, gélules, produits injectables, comprimés... : cette activité peut être sous-traitée dans des entreprises spécialisées sans difficultés particulières. Ce secteur d'activité ne se différencie guère des autres activités de production de biens de consommation. Les fabricants de génériques sont apparus relativement récemment parmi les acteurs de la pharmacie. Il peut s'agir d'entreprises intégrées assurant la fabrication des matières actives, la mise en forme pharmaceutique, l'obtention des autorisations de mise sur le marché, la gestion des contentieux avec les titulaires des droits de propriété intellectuelle du médicament copié et la commercialisation. Il s'agit là d'une industrie de commodité, donc avec des marges faibles et la nécessité de production de gros volumes. Elle devrait progressivement évoluer vers des structures très capitalistiques et de très grande taille et il n'est pas exclu qu'elles soient pilotées, en grande partie pour les raisons que nous avons vues plus haut (prix de revient, qualité de la main-d'œuvre, flexibilité, qualité dans la fabrication), par des entreprises indiennes ou chinoises (comme cela commence à être aujourd'hui le cas dans l'électronique).

On voit également des modèles d'entreprise virtuelle : dans ce cas, le génériqueur est le coordinateur des différents acteurs pour quelques médicaments (producteur de matières actives, entreprise de mise en forme pharmaceutique, cabinets d'avocats pour les autorisations administratives et les contentieux sur les brevets, entreprises de logistique...) : cela

peut être alors des structures extrêmement légères.

Aux États-Unis ces deux modèles ont un point commun : l'absence de marques. Les génériques d'une molécule étant par définition identiques les uns aux autres, ils sont sélectionnés uniquement sur le prix et la marque n'a de ce fait aucune importance sur les ventes et, à l'inverse, le coût du développement de celle-ci lui ferait perdre de sa compétitivité. Avoir des génériques de marque paraît donc un contresens et ne se justifie qu'en cas d'avantages donnés artificiellement par les pouvoirs publics aux produits de marque (comme le PPRS en Grande-Bretagne).

En France, sur les 50 entreprises référencées dans ce domaine auprès de l'Afssaps, seule une douzaine sont véritablement actives (Merk Génériques, Bayer Classics, RPG Aventis, EG Labo/Eurogenerics, Biogaran, Irex Laboratoires, G. Gam, GNR Pharma, Ratiopharm. Les génériques de marque laissent rapidement la place aux génériques sous dénomination commune internationale.

Toutes ces entreprises ont en commun une philosophie « *low cost* », qui implique un style de gestion, « l'entreprise minimale », radicalement différent des laboratoires pharmaceutiques classiques et, comme dit le patron d'Easy Jet, « les dinosaures ne peuvent produire que des bébés dinosaures ». Il est donc peu probable que des laboratoires puissent se reconvertir ou se diversifier avec succès dans cette activité : comme on a pu le constater dans le transport aérien, la distribution ou le téléphone, les entreprises historiques ayant essayé de faire du « *low fare* » sans être capables de faire du « *low cost* » se sont ruinées et il est moins périlleux de changer de secteur professionnel que de philosophie de gestion.

## Comment attirer la recherche : atouts et handicaps

Au cœur de l'enjeu, la recherche « Discovery », l'endroit où l'on conçoit

des molécules véritablement nouvelles est tout à la fois :

- celle qui coûte moins cher ;
- celle qui est la plus déterminante pour l'avenir de l'industrie pharmaceutique (et aujourd'hui nombre de *big pharma* manquent de molécules nouvelles pour remplacer celles dont les brevets arrivent à expiration) ;
- celle qui implique le plus les pouvoirs publics (recherche publique, création de jeunes entreprises innovantes, environnement juridique et social, qualité de la formation scientifique...);
- celle qui a le moins de contraintes de localisation, son principal critère de localisation étant une recherche de très haut niveau dans le domaine médical, innovante et travaillant en osmose avec l'industrie (c'est clairement la raison mise en avant par Mark Fishman, le patron scientifique de Novartis, pour justifier son implantation à Boston) ;
- celle que l'on peut le plus facilement encourager sans encourir l'ire de Bruxelles.

C'est donc clairement celle qui doit être au cœur de toute politique industrielle et il convient donc de créer les conditions pour l'attirer dans notre pays.

Or, quels sont nos atouts et de nos handicaps pour attirer cette recherche ? Quelles sont les mesures à prendre pour augmenter l'attractivité du territoire français ?

Vu de l'étranger l'exigence première est remplie : notre recherche est de bonne qualité, notamment en ce qui concerne les biotechnologies

(génétique, protéinique...) et la bio-informatique (pour lesquelles le très

haut niveau mathématique reconnu à notre pays est un atout essentiel) et qui sont considérées comme au cœur des révolutions futures.

Trois handicaps sont cependant montrés du doigt :

- en termes de volume des fonds publics investis dans la recherche en biotechnologie et sciences médicales par rapport à l'Allemagne, la Grande-Bretagne et, surtout, l'Amérique du Nord (il conviendrait sans doute d'augmenter de façon notable l'effort dans ce domaine) ;

- en termes de qualité de la coopération public/privé, car certains laboratoires publics de qualité ont encore le sentiment de « perdre leur âme » en travaillant « au profit » des entreprises pharmaceutiques et, de ce fait, ne sont pas un facteur d'attractivité ;
- enfin, en termes de création de *start-up* innovantes issues de la recherche.

Mais le reproche principal est que notre système n'est pas capable de retenir les jeunes talents : la qualité de la recherche de pointe dans un pays ne repose pas sur des régiments de chercheurs fonctionnarisés mais sur une dizaine de « nobélisables » chaque année. Pour les retenir, il faut les payer au tarif international, mais surtout être en mesure, si la qualité de leurs projets le mérite, de leur donner très vite les moyens matériels de mener ceux-ci à bien.

Pour attirer les jeunes chercheurs les plus brillants, français ou étrangers, il convient de leur permettre de se placer dans la compétition à égalité avec les mandarins du système. Des organismes comme Pasteur et l'Inserm (programme Avenir) travaillent actuellement à trouver des solutions juridiques à ce défi, les règles de gestion actuelles ne le permettant pas. Des patrons américains nous ont indiqué leur surprise de voir que tout le gigantesque investissement en matière de formation - dont la quintessence de la production était cette poignée de chercheurs brillantissimes - était récupéré par les Etats-Unis pour une bouchée

**La recherche « Discovery » est celle qui implique le plus les pouvoirs publics**

de pain. Ils ont été également étonnés que nous n'orientions pas plus d'ingénieurs de grandes écoles, hautement sélectionnés. Leur formation est particulièrement adaptée à un certain nombre des nouveaux champs scientifiques qui s'ouvrent, dans ces nouveaux domaines qui nécessitent des compétences scientifiques allant bien au-delà de la biotechnologie traditionnelle, notamment pour la bio-informatique ou la recherche *in silico* prend une part grandissante à côté de l'*in vitro* et de l'*in vivo* (le nouveau centre de recherche de Novartis et sa direction mondiale Recherche est installée au

MIT qui est une grande école d'ingénieurs).

Il conviendrait donc en priorité :

- de définir statuts et structures permettant de retenir les jeunes chercheurs les plus brillants en leur donnant des chances analogues à celles qu'on leur offre outre-Atlantique ;
- de développer les biotechnologies dans les grandes écoles scientifiques qui drainent les étudiants les plus brillants dans le domaine scientifique non médical.

## Renforcer la recherche publique française

Pour renforcer la recherche publique française et, surtout, les partenariats de recherche entre laboratoires publics et entreprises pharmaceutiques, il conviendrait de mettre en place une procédure de financement sur projet ayant l'excellence et la coopération industrie/recherche pour seuls critères, dotée de 100M €/an.

Si nous voulons conserver une industrie pharmaceutique en Europe et ne pas devenir de simples comptoirs de vente, il convient d'accroître considérablement notre effort. En 1990, l'Europe consacrait à la R&D publique 8 milliards d'euros, contre 5,3 aux Etats-Unis ; en 2001 ces chiffres étaient de 18,8 pour l'Europe et 26,4 aux Etats-Unis. Pendant cette même période, le pourcentage de la recherche exécutée par les groupes européens en Europe est passé de 73 à 59 %. Pire, en ce qui concerne la recherche publique en science de la vie, l'écart des dépenses par habitants est de 1 à 3,3 entre notre pays et les Etats-Unis (5) !. Notons également que sur le plan de la Défense nationale il pourrait être considéré comme inacceptable de ne pas disposer de compétences autonomes pour faire face au bio-terrorisme ou à une grave épidémie.

Pour que les fonds, nécessairement très inférieurs à ce qui permettrait de combler cet écart, obtiennent le maximum d'efficacité, il conviendrait de mettre en place une procédure de financement

(5) Source LIR sept 2002.

sur projet ayant l'excellence et la coopération industrie/recherche pour seuls critères. A cette fin, il conviendrait de mettre en place un mécanisme d'appel à projet qui :

- financerait uniquement des projets associant labos publics et industrie pharmaceutique et pour lesquels seuls les premiers recevraient des fonds

(en effet, les entreprises conviennent que l'enjeu pour elles n'est pas de recevoir des subventions mais de bénéficier du potentiel d'innovation du labo) ;

- profiterait de la mécanique mise en place par le ministère de la Recherche dans le cadre des réseaux nationaux de recherche, avec son comité stratégique pour définir les thèmes prioritaires, et son comité scientifique pour auditer la qualité des projets (il faudra peut-être au départ un quota « jeunes équipes » pour corriger les us et coutumes actuelles qui prennent trop en compte les références dont une jeune équipe ne peut se prévaloir) ;

- travaillerait pour la santé publique ; c'est là que se préparent les innovations

thérapeutiques de demain, que se forment les compétences nécessaires au maintien d'une industrie pharmaceutique sur notre sol et dont les pouvoirs publics ont besoin pour mener leur politique dans ce domaine.

Il ne serait pas illogique que ce qui était investi de façon détournée, via les prix par le budget de la santé, le soit

maintenant de façon plus directe, via l'abondement de ce fonds par le budget « santé », par l'affectation d'une partie des ristournes transitant par la CNAM, ou par une contribution volontaire proportionnelle au chiffre d'affaires, versée par les laboratoires pharmaceutiques, dans le cadre de la négociation Etat-LEEM comme dans le « *pacto* » espagnol.

L'écart entre notre effort de recherche rapporté au PIB étant dans ce secteur de 1 à 3 par rapport aux Etats-Unis (6), il conviendrait d'affecter au minimum 100 M€ /an (c'est la somme décidée par les Espagnols) pour avoir un impact significatif. Cette somme devant normalement être abondée au niveau euro-

péen par le PCRD. A noter que les Allemands et les Japonais prennent également des initiatives de cet ordre.

Il convient de poursuivre et d'amplifier les mesures prises pour favoriser la création et le développement de *start-up* en privilégiant le secteur des biotechnologies :

- statut des chercheurs créateurs, conseils, administrateurs ;
- capital d'amorçage (comme Bioam), aide de l'Anvar ;
- gestion de la propriété industrielle des labos publics ;
- fiscalité (JEI, CIR, *stock options*, réduction d'ISF pour les *Business Angels*...) ;
- incubateurs spécialisés (bio-incubateurs comme Paris-Biotech) ;
- marques de reconnaissance sociale.

En agissant sur ces différents leviers : ressources humaines, collaboration entre recherche publique et entreprises, développement des *start-up* sources d'innovation, nous pourrions rendre le territoire français plus attractif, et notre industrie plus compétitive. ●

---

(6) Rapport Pharmafrance – mai 2004- A Masson.

# Recherche et médicaments : révolutions scientifiques et évolutions multiformes des entreprises

**Une nouvelle ère scientifique s'est ouverte à la recherche du médicament : une complexité accrue, une croissance exponentielle des coûts de développement, une nécessaire pluridisciplinarité ont des implications en terme de structure des entreprises et d'organisation de la recherche. Force est de constater que la France, malgré de réels atouts, ne dispose pas aujourd'hui de « pôle d'excellence » capable de s'établir au plan mondial et de faire bénéficier l'industrie du médicament d'une multiplication d'entreprises émergentes et innovantes dans les techniques les plus pointues.**

**par Bernard Lemoine,  
Vice-Président délégué du Leem (\*)**

**S**i l'avenir des entreprises du médicament intéresse, voire préoccupe tout un chacun bien au-delà des

cercles professionnels de la médecine ou des spécialistes économiques, c'est bien parce que consciemment ou non nous réalisons que le progrès thérapeutique, la victoire sur des maladies et des souffrances jusqu'ici invaincues est entre les mains des chercheurs de ce secteur. Aucune industrie n'est autant vouée au progrès que les entreprises du médicament, qui trouvent dans l'innovation permanente au service de la santé leur légitimité et leur raison d'être. Elles seules assurent un continuum unique dans la chaîne du progrès thérapeutique, de la recherche fondamentale au malade, en liaison ou en partenariat selon les étapes avec la recherche académique ou avec les praticiens hospitaliers.

Les entreprises peuvent revendiquer l'accomplissement de leur mission : en allant contre les idées reçues et en considérant les faits, il faut en effet reconnaître que cette recherche, s'appuyant sur l'évolution des connaissances médicales, a produit ces trente dernières années plus de médicaments et vaccins que n'en avaient vu naître les années et siècles précédents.

L'industrie des médicaments poursuit sa vocation, mais elle entre dans une nouvelle ère, où la compréhension des maladies et les possibilités de prévention et de traitement sont bouleversées par les progrès des sciences de la vie. Génomique, protéomique, pharmacogénomique : ces notions introduisent des approches totalement nouvelles pour de multiples pathologies, alors même que les champs à explorer restent immenses : maladies chroniques, maladies dégénératives, maladies émergentes, ou réémergentes comme la

tuberculose, maladies de société comme l'obésité ou le diabète, maladies génétiques...

La Recherche des entreprises du médicament fait donc face à un avenir riche en perspectives. Mais une des évolutions majeures que traverse le médicament, son industrie et sa recherche est sa mondialisation. Son évolution en France représente un véritable enjeu de santé publique.

## De l'hypothèse au succès : dix ans de recherches

Transformer une hypothèse scientifique en un nouveau médicament est un parcours d'environ 10 à 12 ans. La recherche thérapeutique s'inscrit dans une échelle de temps peu comparable à d'autres secteurs, et la prise en compte de ce délai doit précéder toute analyse des résultats ou des perspectives de cette recherche.

En s'inscrivant dans une période de référence « moyen terme » en harmonie avec la durée des développements, l'efficacité de la recherche des entreprises apparaît incontestable : entre 1975 et 2002, 1460 nouvelles entités moléculaires ont été mises sur le marché. Si l'on porte un regard qualitatif sur les innovations les plus récentes, des avancées majeures apparaissent également.

Depuis dix ans, de nombreux médicaments ont permis de mieux lutter contre le cancer, le sida, l'hépatite C, la dépression, la schizophrénie, le diabète, l'hypertension artérielle, l'asthme...

(\*) LEEM : Les entreprises du médicament.

Après l'identification du virus HIV en 1983, le premier traitement apparaissait dès 1987, l'AZT. Depuis, se sont succédés des traitements plus efficaces, d'utilisation simplifiée, aux effets indésirables atténués. 24 médicaments, appartenant à 4 classes thérapeutiques distinctes, sont aujourd'hui disponibles, tandis que la piste du vaccin thérapeutique ou préventif, avance.

Ces dernières années ont vu naître quelques innovations fondamentales pour la santé : la progression des anticorps monoclonaux puis des récepteurs solubles dans les traitements de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, les premiers vaccins destinés à prévenir les méningites et les pneumonies à pneumocoques souvent mortelles chez les jeunes enfants, ou encore l'imatinib, traitement de la leucémie myéloïde chronique, l'une des premières molécules « ciblées » contre les cancers.

La cancérologie est d'ailleurs un domaine en pleine révolution du point de vue des médicaments. Comme le souligne le Professeur David Khayat (1) : « *La Recherche n'a jamais fait autant de progrès dans ce domaine, et l'on peut, sans grande peur de se tromper, affirmer que l'on a plus gagné en matière de survie dans cette maladie - de vie en plus - au cours des vingt dernières années que l'on en avait gagné au cours des vingt siècles précédents. (...) Tous ces progrès nous donne le sentiment (...) d'un foisonnement d'approches et de concepts nouveaux dont on peut raisonnablement être sûr qu'ils viendront demain prendre la relève, dans la lutte contre le cancer, de nos vieilles armes, un peu fatiguées* ». Ainsi, les anticorps monoclonaux, ciblés dans leur action sur certaines tumeurs, ont déjà apporté des améliorations significatives dans certains cancers du sein métastasés ou dans des lymphomes. L'année 2004 aura vu naître le premier médicament capable de freiner l'angiogénèse, c'est-à-dire le développement des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur dans les cancers du colon. D'autres progrès sont à souligner en matière de qualité de vie pour le malade : anti-cancéreux par voie orale ou meilleure tolérance dans les chimiothérapies. Des avancées significatives sont

à noter dans les traitements associés, permettant de limiter les anémies ou d'améliorer les soins palliatifs. Le bilan 2003 que présentaient les entreprises du médicament en France se situait à un niveau élevé : 42 avancées thérapeutiques étaient reconnues. La cardiologie a connu des avancées notables en matière de prévention, notamment depuis l'apparition des statines.

Ces succès attestent la capacité d'innovation de la recherche des entreprises. Cette créativité ne se reflète pas seulement à travers la création de nouvelles entités moléculaires. Les améliorations en matière de traitement, les indications nouvelles pour un médicament existant, les modifications de stratégies thérapeutiques ne sont souvent pas classées au rang d'« innovation », alors qu'elles résultent de recherches poussées et qu'elles peuvent changer la vie de nombreux malades. Les associations broncho-dilatateurs/corticoïdes inhalés dans l'asthme, les nouvelles indications du docetaxel dans le cancer du sein, les combinaisons vaccinales s'inscrivent dans cette ligne.

Si la productivité actuelle préoccupe, car le nombre de nouvelles molécules mises sur le marché connaît un incontestable fléchissement (voir la figure 1), il convient aussi de rappeler que les médicaments qui arrivent aujourd'hui à

disposition des malades sont les fruits des recherches entamées il y a souvent plus d'une dizaine d'années. La distance qui sépare la découverte de l'effet pharmacologique d'une molécule, ou l'identification d'une cible de la disponibilité effective d'un médicament administrable à l'homme peut être beaucoup plus longue (voir la figure 2) (2). Ces résultats ne peuvent que partiellement refléter directement le dynamisme et les évolutions de tendance qui se dessinent en profondeur dans la recherche.

## Intégration des biotechnologies, multiplication des approches et complexité croissante

Un des signes les plus tangibles de l'évolution de la Recherche thérapeutique

(1) Professeur David Khayat « Les chemins de l'espoir » (Odile Jacob).

(2) Pour mémoire : la pénicilline est découverte en 1920, mais les premières molécules administrables n'apparaissent que vers 1940, et c'est les années 1960 et 70 qui introduisent massivement les pénicillines avec la mise au point de l'ampicilline, puis de l'amoxicilline qui reste l'antibiotique le plus prescrit dans le monde. Autre exemple : les taxanes, famille d'anticancéreux ont été découverts dans les années 60, mais les « médicaments » ne sont disponibles que depuis une dizaine d'années.

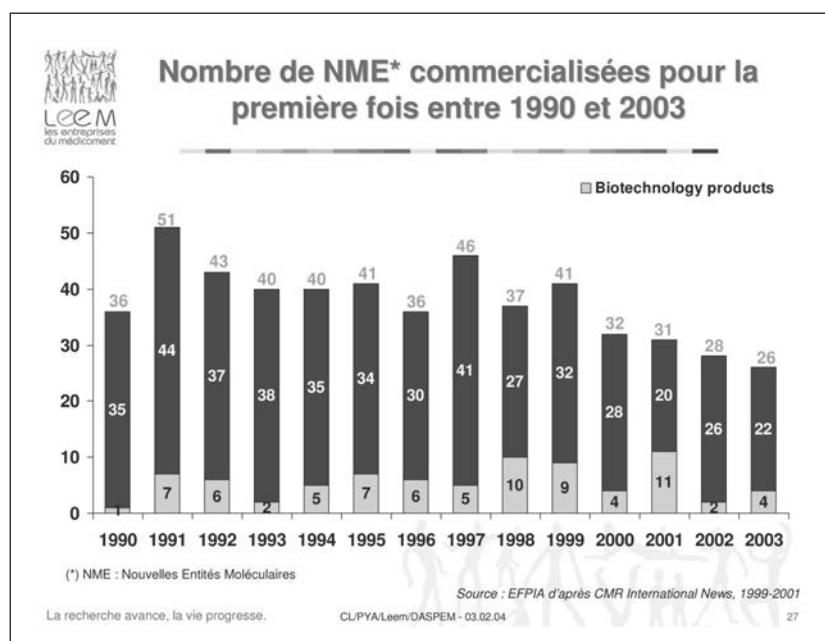
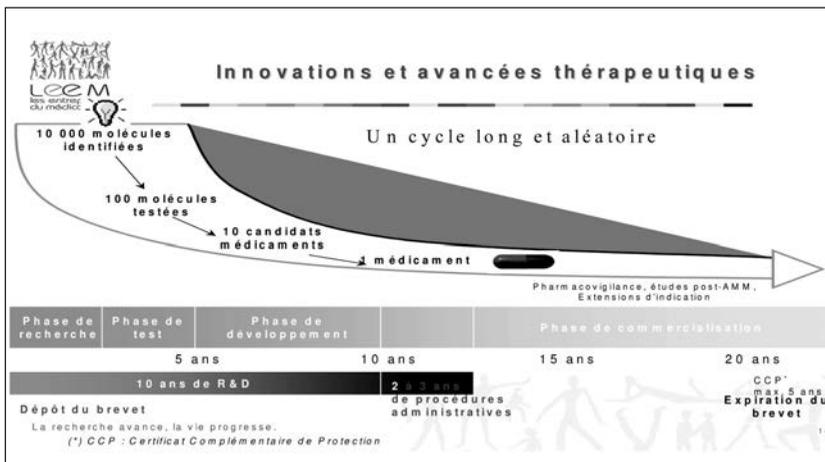
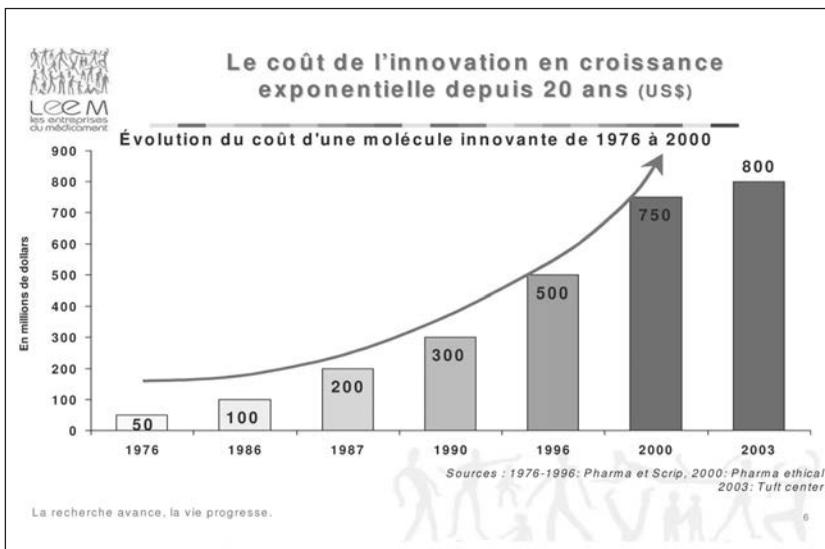


Fig. 1. - Le nombre de nouvelles molécules mises sur le marché connaît un incontestable fléchissement.



**Fig. 2. - Les médicaments qui arrivent aujourd'hui à disposition des malades sont les fruits des recherches entamées il y a souvent plus d'une dizaine d'années. La distance qui sépare la découverte de l'effet pharmacologique d'une molécule ou l'identification d'une cible de la disponibilité effective d'un médicament administrable à l'homme peut être beaucoup plus longue.**



**Fig. 3. - Un des signes les plus tangibles de l'évolution de la Recherche thérapeutique est incontestablement l'explosion de son coût, qui connaît une croissance exponentielle depuis 20 ans.**

tique est incontestablement l'explosion de son coût, qui connaît une croissance exponentielle depuis 20 ans (voir la figure 3).

La création d'une nouvelle entité moléculaire est devenue d'année en année toujours plus mobilisatrice de ressources financières : entre 500 et 800 millions d'euros pour un médicament, d'après le Tufts Center for the Study of Drug Development. Ce coût avait été estimé entre 200 et 300 millions de dollars dans les années 80 et à encore deux fois moins dans les années 70. En 10 ans, l'investissement nécessaire à la mise au point d'une nouvelle entité moléculaire a doublé.

Cette augmentation traduit notamment les changements technologiques profonds intervenus dans la Recherche qui s'articulent schématiquement sur deux axes :

- d'une part la rationalisation et l'informatisation des processus de Recherche à travers la chimie combinatoire, le criblage à haut débit et la modélisation moléculaire,
- d'autre part l'intégration des biotechnologies tant dans les étapes amont d'identification des « cibles » que peuvent atteindre les médicaments, que comme « matière première » organique, qui conduit au biomédicament.

Le processus de la Recherche actuel conjugue donc une compréhension approfondie des mécanismes pathologiques à travers la génomique et la protéomique, la biologie et la chimie, et s'appuie sur l'informatique et la robotique afin de gérer et d'analyser d'innombrables données pour mettre au point « la » molécule efficace, la plus sûre possible.

La chimie combinatoire permet de synthétiser en parallèles des groupes de composés, créant ainsi des « bibliothèques » de 10 000 à 500 000 molécules qui constituent la « collection » stratégique de la recherche de l'entreprise, et seront testées par des techniques de criblage robotisé à haut débit sur des cibles identifiées et pré-sélectionnées. Les procédés les plus récents permettent de tester jusqu'à 100 000 composés par jour, générant de formidables quantités de données qui ne peuvent être traités qu'en utilisant un stockage sophistiqué et des techniques d'analyse informatisées. Les entreprises ont massivement investi dans ces équipements qui ont représenté plus de la moitié des dépenses consacrées à la recherche « amont », selon une étude du CMR (Center for Medicines Research international) auprès des 17 premiers groupes du secteur.

Cette approche massive de la recherche de médicament s'est développée au cours des années 80/90 dans la perspective d'augmenter le nombre de produits susceptibles d'entrer en développement, car quelques « touches » seulement sortiront de ce tri : environ 1 % des molécules criblées démontrent un niveau d'activité satisfaisant.

Si le process n'est pas remis en cause, la course au gigantisme dans le nombre de molécules testées semble faire place à des démarches plus qualitatives et liées, notamment, à une étude préliminaire approfondie des cibles. Le travail en amont sur l'identification et la pertinence de la cible thérapeutique est un des apports majeurs des biotechnologies dans la recherche de médicaments nouveaux. Il a été littéralement bouleversé par l'apport de la génomique et de la protéomique qui permettent d'identifier gènes ou protéines impliqués dans les maladies et susceptibles de devenir

des cibles thérapeutiques. Ces connaissances permettent de rationaliser très tôt le processus de recherche de nouveaux médicaments et d'élargir considérablement le champ de cette recherche. On estime aujourd'hui que l'ensemble des médicaments disponibles ne ciblerait, par leur action, que 500 gènes ou protéines. Sachant que le génome humain comporte environ 35 000 gènes distincts et environ 200 000 protéines, et que nombre d'entre elles sont impliquées dans le développement de pathologies, on mesure l'étendue des perspectives. Mais la « vague génomique » est comme une lame de fond : elle arrive inéluctablement, mais sans l'effet tourbillon d'un raz de marée. En 2001, 70 % des cibles sur lesquelles travaillaient les entreprises étaient issues d'une approche traditionnelle (3).

La cible validée, une « bibliothèque » de molécule peut être criblée, mais les technologies de modélisation moléculaire peuvent aussi contribuer à développer de nouvelles approches dans la recherche de médicaments ciblés. La structure de la cible est étudiée et les chercheurs travaillent ensuite à la mise au point du modèle de molécule susceptible d'interagir avec elle. Les produits les plus proches sont ensuite synthétisés et testés. C'est ainsi qu'ont été mis au point les antiprotéases actives contre le VIH. D'autres médicaments très innovants relevant de la chimie de synthèse ont fait appel aux biotechnologies dans leur conception à travers l'identification d'une cible cellulaire nouvelle : l'imatinib, qui a radicalement modifié le traitement de certaines leucémies, ou les inhibiteurs de fusion dans le traitement contre le VIH. Il est intéressant de noter que ces molécules ont connu des temps de développement nettement diminués, leur action très ciblée dès leur conception permettant de limiter, entre autres, les essais cliniques.

## Les biomédicaments : une part croissante de l'innovation

Les biotechnologies ont déjà en partie changé la nature de la Recherche, mais

ont aussi considérablement élargi le champ des investigations en permettant par le génie génétique l'utilisation du vivant comme substance active. Les vaccins ont été précurseurs dans cette utilisation de micro-organismes vivants, mais il faut également citer les insulines recombinantes dans le traitement du diabète qui se substituent depuis plus de vingt ans aux produits d'extraction.

Les biomédicaments prennent ainsi une place croissante dans l'innovation pharmaceutique : en 2003, 40 % des nouveaux médicaments mis à la disposition des malades et plus du tiers des nouveaux médicaments en développement étaient d'origine biologique. Cette tendance va encore s'accroître dans les années à venir (voir la figure 4).

D'ici 2010, entre 82 et 137 médicaments de biotechnologies devraient être mis à disposition des malades. Ainsi, selon l'étude réalisée par A.D. Little, les biomédicaments représenteraient alors 12 % du marché mondial du médicament, soit plus de 100 milliards de dollars de chiffre d'affaires.

Sur un pipeline mondial de médicaments estimé à plus de 5 000 molécules (4) en 2003 (toutes phases confondues), 1/4 des projets de Recherche portaient sur des médicaments de biotechnologies.

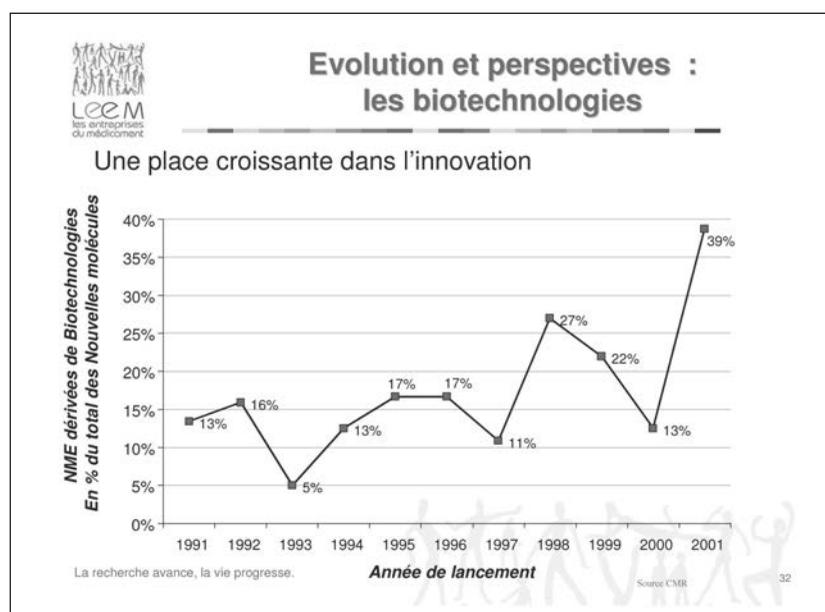
## La multiplication des compétences et leur maillage au cœur de la recherche

Ainsi, comme le souligne encore le rapport Rexecode, la Recherche du médicament est entrée dans une nouvelle ère scientifique, celle d'une complexité accrue et de la nécessaire pluridisciplinarité. La recherche conjugue désormais : « la gestion de bases massives d'information avec la nécessité pour le chercheur du vivant d'assimiler les sciences de l'ingénieur telles que la bio-informatique, la robotique, l'électronique ou encore l'optique. Avec le décodage du génome humain et les progrès des techniques de traitement de l'information, l'approche biotechnologique ne se situe plus seulement dans les produits finaux élaborés, mais touche également la démarche intellectuelle du chercheur. ».

Complexité et croissance des coûts de développement (qui deviennent, de loin, la phase la plus onéreuse de la mise au point d'un nouveau médicament) ont des implications en terme de

(3) Docteur Martine Joras, « La révolution génomique », Le quotidien du médecin 7 septembre 2004.

(4) Données IMS Health 2003.



**Fig. 4. - Les biomédicaments prennent une place croissante dans l'innovation pharmaceutique : en 2003, 40 % des nouveaux médicaments mis à la disposition des malades et plus du tiers des nouveaux médicaments en développement étaient d'origine biologique. Cette tendance va encore s'accroître dans les années à venir.**

structure des entreprises et d'organisation de la recherche. Globalement, des ressources beaucoup plus importantes sont consacrées à la recherche et au développement de nouveaux médicaments (près de 56 milliards US\$ en 2002 contre 16 milliards environ en 1990). Les entreprises focalisent leurs objectifs et rationalisent leur portefeuille, en éliminant plus précocement les candidats médicaments qui n'apportent pas le niveau de preuve ou de sécurité requis. Enfin, fusions et acquisitions se sont multipliées conduisant aussi à des recentrages stratégiques de la recherche.

Plus en profondeur, peut-être, se dessine la multiplication des acteurs et des partenariats croisés, de formes multiples rendues nécessaires par cette mise en œuvre de compétences très diversifiées. Au tout développement interne se substituent dans de nombreux groupes des coopérations dont les modalités sont très variables : partenariats recherche académique / recherche privée, coopération entre groupes, coopérations, licences ou prises de participation entre des entreprises « généralistes » du médicament et des entreprises émergentes spécialisées en biotechnologie (voir la figure 5). Aujourd'hui, 25 % environ (5) des budgets de Recherche des entreprises sont externalisés vers des partenariats académiques, des coopérations avec des entreprises de biotechnologie ou des prestataires de recherche clinique. Cette approche n'est pas universelle : Sanofi-Aventis revendique une stratégie beaucoup plus internalisée que d'autres groupes, choisissant d'intégrer au sein de l'entreprise cette pluralité des compétences. Elle tend néanmoins à progresser.

Dans cette optique, opposer la recherche académique - dont le rôle est essentiel et le soutien indispensable - et les industries de recherche traduit une méconnaissance des nécessités actuelles en termes de découverte. Dans le même ordre d'idées, définir comme antinomique le développement start-up / grand groupe, qui serait de plus une spécificité du médicament, est aussi peu pertinente.

Tous les secteurs de haute technologie sont caractérisés économiquement par

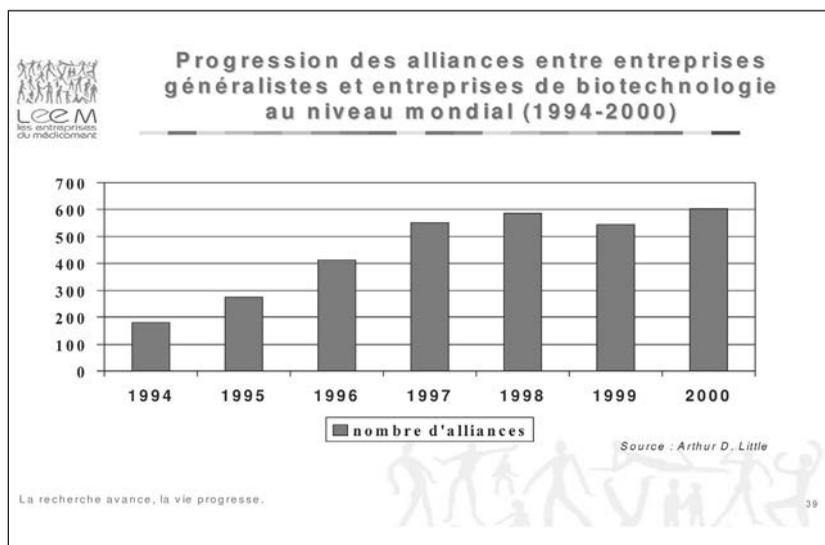


Fig. 5. - Progression des alliances entre entreprises généralistes et entreprises de biotechnologie au niveau mondial (1994-2000).

la création foisonnante d'entreprises innovatrices. Et toutes jouent un rôle clé dans l'innovation et la technologie de leur domaine d'activité : c'est aussi vrai dans les télécommunications, les logiciels ou les semi-conducteurs. L'industrie du médicament ne peut, dans sa globalité, que bénéficier d'une multiplication des entreprises émergentes et innovantes dans les techniques les plus pointues. Elles sont le reflet même du dynamisme créatif de l'innovation dans ce secteur. Ce sont d'ailleurs les pays comme les Etats-Unis ou le Royaume-Uni, dont la recherche publique est très élevée et qui disposent d'un grand nombre d'entreprises spécialisées en biotechnologie qui sont les plus productifs en terme de nouvelles molécules.

Comme le soulignait encore le rapport Rexecode : « *La mutation réelle de la recherche est de nature à remettre en cause les positions établies, si bien que la plupart des pays déploient des efforts considérables pour conserver une position attractive et inciter les entreprises à implanter ou maintenir leurs centres de Recherche sur le territoire national. (...) Dans le domaine des biotechnologies on assiste à l'émergence de « cluster » ou réseaux d'acteurs travaillant en partenariats sur des sujets connexes et géographiquement proches* ». Ces « pôles d'excellence » s'articulent autour de centres de recherche privée d'entreprises, de

centres académiques, de satellites d'entreprises émergentes et de prestataires de service hautement spécialisés. « *Un maillage des expertises et des programmes de Recherche est indispensable au développement d'un cluster. (...) Parce que la diffusion des savoirs dépend de la multiplication des échanges, ces trois acteurs (entreprises du médicament, recherche académique, start-up) ne peuvent être géographiquement trop éloignés.* ».

## La France, un territoire pour la recherche de demain ?

Nous en venons ainsi à la question de la position française dans ces évolutions. Force est de constater que nous ne disposons pas aujourd'hui de « pôle d'excellence » capable de s'étalonner au plan mondial et regroupant de façon effective dynamique et lisible l'ensemble des acteurs. Or une délocalisation des centres de recherche privés et un lien faible ou pauvre avec la Recherche académique aura aussi pour conséquence le départ ou l'absence de développement des entreprises émergentes. Rexecode souligne encore : « *il serait ainsi particulièrement inefficace de privilégier une politique de soutien*

(5) Chiffres EFPIA.

aux biotechnologies sans se préoccuper du développement de pôle de compétence académique ». Or les partenariats public/privé en France sont nombreux mais ponctuels et rencontrent de réels obstacles. Comme le remarquait récemment Daniel Darmon, conseiller économique à la Datar (6) : « *il manque, pour construire un véritable « biocluster » en France, une vision commune des enjeux à court et moyen termes de la recherche qui permettrait aux industriels et aux chercheurs de travailler ensemble* ».

C'est un enjeu capital car on assiste à une redistribution mondiale des paramètres de compétitivité, et les avantages concurrentiels des nations ne sont pas les mêmes selon les 5 phases identifiées de la « chaîne » du médicament décrite dans le rapport Rexecode. Dans la phase de recherche qui nous intéresse les facteurs d'attractivité du territoire résident précisément dans l'existence de *clusters*, ou l'association d'un haut niveau et la proximité de la Recherche publique, la vitalité des sociétés de biotechnologies et la présence de pôles

multicompétences autour des sciences de la vie (bioinformatique, génétique...). Or, le « pôle d'excellence » génère des effets cumulatifs. Une fois formé et reconnu au plan mondial, il attire de nouveaux projets. La France a de réels atouts pour développer de tels pôles qui favoriseraient le maintien de la recherche des entreprises du médicament et pourrait créer une dynamique de déploiement de nouveaux centres : un haut niveau de formation des chercheurs, une compétence internationale reconnue dans certains domaines comme le cancer, une position actuellement forte des entreprises du médicament. S'appuyer sur ces forces, développer une politique de Recherche volontariste dans les sciences du vivant, favoriser, comme le préconisait le rapport « PharmaFrance 2004 » d'Antoine Masson, les partenariats de Recherche public/privé, soutenir les phases critiques de développement des projets de biomédicaments pour éviter leur fuite vers des *clusters* américains, soutenir deux, ou trois pôles d'excellence dont la visibilité serait forte internationale-

ment : voici des actions susceptibles d'utiliser notre génie propre pour que la mutation de la recherche thérapeutique s'ancre fortement en France.

En effet, les entreprises du médicament n'ont cessé de s'adapter à l'évolution des paradigmes scientifiques, des besoins de santé publique, des réglementations. Elles poursuivront leur adaptation, et leur recherche sera toujours le moteur de leur évolution. Il n'y a certainement pas aujourd'hui un modèle, mais bien plusieurs types de développement répondant à ces mutations, selon les choix stratégiques des entreprises (ancrage sur des niches, orientations généralistes...). Mais la question de la localisation de ces nouveaux centres reste un enjeu, pour la plupart des entreprises à vocation mondiale, qu'elles aient ou non leur siège d'origine en France, pour l'ensemble de la chaîne de l'accès aux soins les plus innovants pour le malade, et donc pour la santé publique. ●

---

(6) *Le Monde Economie*, 30 novembre 2005, cité par Antoine Reverchon dans « Les biotechnologies françaises se refont une santé ».

Publié par  
**ANNALES  
 DES  
 MINES**  
 Fondées en 1794

**F**ondées en 1794, les Annales des Mines comptent parmi les plus anciennes publications économiques. Consacrées hier à l'industrie lourde, elles s'intéressent aujourd'hui à l'ensemble de l'activité industrielle en France et dans le monde, sous ses aspects économiques, scientifiques, techniques et socio-culturels.

**D**es articles rédigés par les meilleurs spécialistes français et étrangers, d'une lecture aisée, nourris d'expériences concrètes : les numéros des Annales des Mines sont des documents qui font référence en matière d'industrie.

**L**es *Annales des Mines* éditent trois séries complémentaires :

**Réalités Industrielles,  
 Gérer & Comprendre,  
 Responsabilité & Environnement.**

#### RÉALITÉS INDUSTRIELLES

**Q**uatre fois par an, cette série des *Annales des Mines* fait le point sur un sujet technique, un secteur économique ou un problème d'actualité. Chaque numéro, en une vingtaine d'articles, propose une sélection d'informations concrètes, des analyses approfondies, des connaissances à jour pour mieux apprécier les réalités du monde industriel.

#### GÉRER & COMPRENDRE

**Q**uatre fois par an, cette série des *Annales des Mines* pose un regard lucide, parfois critique, sur la gestion « au concret » des entreprises et des affaires publiques. *Gérer & Comprendre* va au-delà des idées reçues et présente au lecteur, non pas des recettes, mais des faits, des expériences et des idées pour comprendre et mieux gérer.

#### RESPONSABILITÉ & ENVIRONNEMENT

**Q**uatre fois par an, cette série des *Annales des Mines* propose de contribuer aux débats sur les choix techniques qui engagent nos sociétés en matière d'environnement et de risques industriels. Son ambition : ouvrir ses colonnes à toutes les opinions qui s'inscrivent dans une démarche de confrontation rigoureuse des idées. Son public : industries, associations, universitaires ou élus, et tous ceux qui s'intéressent aux grands enjeux de notre société.

**ABONNEZ-VOUS  
 AUX  
 ANNALES DES MINES**

**RÉALITÉS INDUSTRIELLES**

et

**GÉRER & COMPRENDRE**

et

**RESPONSABILITÉ**

**& ENVIRONNEMENT**

**DEMANDE DE  
 SPÉCIMEN**

L'INDUSTRIE  
 AU  
 CONCRET

## BULLETIN D'ABONNEMENT

A retourner accompagné de votre règlement  
aux Editions ESKA <http://www.eska.fr>  
12 rue du Quatre-Septembre 75002 Paris  
Tél. : 01 42 86 55 73 - Fax : 01 42 60 45 35

Je m'abonne pour 2005 aux Annales des Mines :

### Réalités Industrielles

4 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 72 €	<input type="checkbox"/> 86 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 93 €	<input type="checkbox"/> 112 €

### Réalités Industrielles + Responsabilité & Environnement

8 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 136 €	<input type="checkbox"/> 163 €
Sociétés/Institutions	<input type="checkbox"/> 170 €	<input type="checkbox"/> 222 €

### Réalités Industrielles + Gérer & Comprendre

8 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 136 €	<input type="checkbox"/> 163 €
Sociétés/Institutions	<input type="checkbox"/> 170 €	<input type="checkbox"/> 222 €

### Réalités Industrielles + Gérer & Comprendre + Responsabilité & Environnement

12 numéros	France	Etranger
au tarif de :		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 173 €	<input type="checkbox"/> 220 €
Sociétés/Institutions	<input type="checkbox"/> 258 €	<input type="checkbox"/> 308 €

Nom .....

Fonction .....

Organisme .....

Adresse .....

Je joins :  un chèque bancaire à l'ordre des Editions ESKA  
 un virement postal aux Editions ESKA,  
 CCP PARIS 1667-494-Z  
 je souhaite recevoir une facture

## DEMANDE DE SPÉCIMEN

A retourner à la rédaction des Annales des Mines  
120, rue de Bercy - Télédod 797 - 75572 Paris Cedex 12  
Tél. : 01 53 18 52 63 - Fax : 01 53 18 52 72

Je désire recevoir, dans la limite des stocks  
disponibles, un numéro spécimen :

- de la série **Réalités Industrielles**  
 de la série **Gérer & Comprendre**  
 de la série **Responsabilité & Environnement**

Nom .....

Fonction .....

Organisme .....

Adresse .....

Publié par  
**ANNALES  
DES  
MINES**  
Fondées en 1794

Fondées en 1794, les Annales des Mines comptent parmi les plus anciennes publications économiques. Consacrées hier à l'industrie lourde, elles s'intéressent aujourd'hui à l'ensemble de l'activité industrielle en France et dans le monde, sous ses aspects économiques, scientifiques, techniques et socio-culturels.

Des articles rédigés par les meilleurs spécialistes français et étrangers, d'une lecture aisée, nourris d'expériences concrètes : les numéros des Annales des Mines sont des documents qui font référence en matière d'industrie.

Les Annales des Mines éditent trois séries complémentaires :

**Réalités Industrielles,  
Gérer & Comprendre,  
Responsabilité & Environnement.**

### RÉALITÉS INDUSTRIELLES

Quatre fois par an, cette série des Annales des Mines fait le point sur un sujet technique, un secteur économique ou un problème d'actualité. Chaque numéro, en une vingtaine d'articles, propose une sélection d'informations concrètes, des analyses approfondies, des connaissances à jour pour mieux apprécier les réalités du monde industriel.

### GÉRER & COMPRENDRE

Quatre fois par an, cette série des Annales des Mines pose un regard lucide, parfois critique, sur la gestion « au concret » des entreprises et des affaires publiques. Gérer & Comprendre va au-delà des idées reçues et présente au lecteur, non pas des recettes, mais des faits, des expériences et des idées pour comprendre et mieux gérer.

### RESPONSABILITÉ & ENVIRONNEMENT

Quatre fois par an, cette série des Annales des Mines propose de contribuer aux débats sur les choix techniques qui engagent nos sociétés en matière d'environnement et de risques industriels. Son ambition : ouvrir ses colonnes à toutes les opinions qui s'inscrivent dans une démarche de confrontation rigoureuse des idées. Son public : industries, associations, universitaires ou élus, et tous ceux qui s'intéressent aux grands enjeux de notre société.

L'INDUSTRIE  
AU  
CONCRET

# L'avenir de la recherche européenne dans le domaine pharmaceutique

**L'Europe dispose d'une base scientifique forte mais soutient trop peu la recherche et les chercheurs. L'avenir de la recherche pharmaceutique passe par une rétribution équitable de l'innovation qui doit être considérée comme un investissement et non un coût. L'innovation est source de compétitivité. La compétitivité industrielle et la santé publique ne sont pas des objectifs incompatibles mais complémentaires.**

**par Jean-François Dehecq,  
Président-Directeur général,  
Sanofi Aventis**

**L**ors du Conseil européen de Lisbonne de mars 2000, les chefs d'Etats et de gouvernements de l'Union ont affiché leur volonté de transformer l'Europe à l'horizon 2010 en la région du monde la plus compétitive et la plus dynamique basée sur la connaissance et de porter l'effort de R&D à 3 % du produit intérieur brut (PIB) de l'Union européenne. Mais les derniers chiffres publiés par la Commission européenne en matière de R&D (tous secteurs confondus) offrent un panorama décevant.

## L'Europe à la traîne

Tout d'abord, l'Europe n'investit pas suffisamment dans la recherche : l'Union européenne (UE-15) dépense globalement beaucoup moins pour la R & D (1,99 % de son produit intérieur brut, en 2002) que ses principaux concurrents, à savoir les Etats-Unis (2,80 %) et le Japon (2,98 %). En outre, ce « déficit d'investissement » croît rapidement depuis le milieu des années 90. Avec 2,20 % du PIB, la France se situe juste au-dessus de la moyenne européenne mais loin derrière les pays scandinaves (4,27 % pour la Suède et 3,49 % pour la Finlande) et derrière l'Allemagne (2,49 %).

Ensuite, l'Europe doit stopper la fuite de ses cerveaux. L'Union européenne (UE-15) produit davantage de licenciés et de docteurs en science et technologie que les Etats-Unis (2,14 millions en 2000 pour 2,07 millions aux Etats-Unis et 1,1 million au Japon). Elle emploie cependant moins de chercheurs (5,4 pour 1 000 actifs, contre 8,7 aux Etats-Unis et 9,7 au Japon). La majorité des scientifiques et techniciens qui décident de travailler à l'étranger vont aux Etats-Unis. Près de 75 % des titulaires européens d'un doctorat préfèrent rester aux Etats-Unis après leurs études. En outre, la Commission note que cette proportion augmente depuis le début des années 1990.

Enfin, les entreprises européennes investissent en recherche... oui, mais aux Etats-Unis ! Si on analyse le flux des investissements au sein de la Triade (Etats-Unis - Japon - Union européenne), nous observons que les Etats-Unis attirent 1/3 d'investissements R&D de firmes originaires de l'Union européenne de plus que ce que les firmes américaines allouent à l'Union européenne. Si les firmes américaines investissent 30 milliards d'euros dans l'Union euro-

péenne, à titre comparatif, les firmes européennes investissent 40 milliards d'euros aux Etats-Unis.

Ces différents points se retrouvent clairement dans la situation de la recherche et développement pharmaceutique : il y a un transfert progressif de la R&D pharmaceutique aux Etats-Unis. Entre 1990-2003, les investissements en R&D ont été multipliés par 2,6 en Europe alors qu'ils ont quadruplé aux Etats-Unis. En 1990, les investissements en R&D en Europe s'élevaient à 8 milliards d'Euros contre 7,2 milliards aux Etats-Unis. En 2003, les investissements totaux s'élevaient à 21,1 milliards d'euros en Europe contre 29 milliards aux Etats-Unis.

Les sociétés européennes effectuent aujourd'hui l'essentiel de leurs investissements de R&D aux Etats-Unis et transfèrent souvent vers les Etats-Unis les sièges de gestion de leurs activités de R&D à l'échelon mondial, avec la construction de nouvelles unités de R&D.

L'Europe accuse, en outre, un sérieux retard dans la révolution biotechnologique. Sa production scientifique dans ce domaine est au moins égale à celle des Etats-Unis, mais ses entreprises ont des faiblesses sur le plan du développement et de la commercialisation de produits. En Europe, la Commission européenne déplore que les entreprises européennes représentent 27,8 % des demandes de brevets, contre 51,9 % pour les entreprises américaines.

## Une industrie pharmaceutique européenne moins attractive

Dans son ensemble, l'Europe demeure moins attractive pour les investisse-

ments en R&D pharmaceutique que les Etats-Unis. Le cadre réglementaire, la base scientifique, les conditions d'investissement, les attitudes générales de la société vis-à-vis des nouvelles technologies, entre autres, sont autant de facteurs qui y contribuent.

Pour ce qui concerne le cadre réglementaire, nombre d'études récentes ont montré que le système américain présente certains bénéfices importants :

- un processus d'enregistrement plus rapide des nouveaux médicaments, en particulier pour les médicaments faisant l'objet d'une procédure « *fast track* » par la « *Food and Drug Administration* » ; en moyenne, une année s'écoule entre le lancement du médicament aux Etats-Unis et le lancement de ce même médicament dans le premier pays de l'Union européenne ;
- à ce délai au niveau de l'enregistrement s'ajoutent des délais significatifs pour obtenir le remboursement dans les pays pratiquant des contrôles de prix, à savoir la quasi-totalité des pays européens à l'exception de l'Allemagne (où les firmes doivent cependant appliquer aujourd'hui un rabais de 16 % sur les ventes de médicaments innovants) et du Royaume-Uni (où NICE, National Institute for Clinical Excellence, limite la diffusion des nouveaux produits via ses recommandations aux prescripteurs) ; diverses études montrent que plus de 2 ans s'écoulent entre le lancement d'un nouveau produit sur le premier marché de l'Union européenne et son lancement sur le dernier marché de l'Union.

Tandis que l'Europe tend à freiner l'innovation, la politique américaine de rétribution de l'innovation se traduit surtout par le développement du marché et le succès du secteur américain des biotechnologies.

Premier point : la rétribution de l'innovation. Le cycle de vie des produits diffère sensiblement aux Etats-Unis et en Europe. Alors que l'entreprise qui a mis au point une thérapie innovatrice est rétribuée par un prix compétitif (de marché) durant la période de protection par brevet sur le marché américain, la perte de parts de marché est dramatique une

fois le brevet arrivé à expiration. Par conséquent, les Etats-Unis stimulent une industrie compétitive dynamique et innovante. A l'inverse, les systèmes de contrôle des prix en Europe demeurent hautement politisés, retardent l'innovation et génèrent une structure des prix bien différente, avec en moyenne des prix significativement plus bas que les

**Les objectifs de Lisbonne de porter l'effort de R&D à 3 % du PIB de l'Union européenne sont largement compromis**

Etats-Unis pour les nouveaux médicaments mais des prix significativement plus élevés pour les produits

hors brevets. Nombreux sont les pays européens où le prix de lancement des nouveaux produits est à un niveau insuffisamment rémunérateur ce qui ne permet pas aux firmes de financer la totalité de leurs investissements en R&D durant la période où le produit est sous brevet. Deuxième point : la fragmentation du marché pharmaceutique européen et le commerce parallèle. L'Europe du médicament souffre de l'absence d'un marché pharmaceutique unique sur le plan économique. L'industrie pharmaceutique en Europe reste confrontée à un patchwork de législations nationales en matière de prix et de remboursement des médicaments qui se traduit par des différentiels de prix significatifs entre les pays européens, tandis que parallèlement le principe de libre circulation des marchandises s'applique également au secteur pharmaceutique. Cette situation conflictuelle est à l'origine du commerce parallèle qui ne bénéficie en général ni aux systèmes de sécurité sociale, ni aux patients mais prive l'industrie de ressources importantes pour le financement de sa R&D. On observe une spirale décroissante des prix au sein des Etats membres et le commerce parallèle accentue cette tendance, le prix le plus bas imposé par un pays étant exporté à l'ensemble de l'Europe. Actuellement, on nivelle les prix au niveau des prix grecs, demain on nivellera les prix au niveau des prix roumains ou bulgares ! Il faut bien tenir compte des écarts de pouvoir d'achat mais certainement pas niveler vers le bas.

Troisième point : la base scientifique. L'environnement aux Etats-Unis, plus

favorable à la R&D, n'est pas seulement une question de laisser-faire économique, mais témoigne d'une politique de R&D et industrielle clairement affichée par le gouvernement américain. Pour ne citer que deux exemples :

- en termes de financement et d'organisation, le système de recherche européen demeure trop fragmenté et n'est pas en mesure de rivaliser avec la taille et le caractère intégré du système américain de recherche ; à titre d'exemple, le budget 2004 des Instituts nationaux de santé (NIH) - qui dépasse les 27 milliards de \$ - est de 50 fois supérieur au montant que compte investir l'Union européenne pour la recherche biomédicale durant la période 2002-2006 (2,25 milliards d'euros) ; même s'il faut tenir compte des efforts nationaux, l'écart reste colossal ;

- le « *Bayh-Dole Act* » adopté en 1980 en vue de permettre l'exploitation commerciale de la recherche financée à partir de fonds publics a été un facteur clé de la réussite américaine dans le domaine de R&D, ce système est à construire dans l'Union européenne.

## Une attitude européenne foncièrement négative vis-à-vis des nouvelles technologies

Dans le domaine de la science et de la recherche, le véritable défi pour l'Europe pour les 10 années à venir réside dans l'immobilisme des mentalités et le dogmatisme des opinions.

Si l'on prend l'exemple des organismes génétiquement modifiés (OGM), les progrès de la science permettant une intervention génétique plus ciblée sont assimilés par certains faiseurs d'opinion à une violation de la nature. Comme le note le professeur John Monyo de la FAO (Food & Agriculture Organisation - Nations Unies), l'opposition contre les OGM vient pour l'essentiel de personnes et de pays « *qui n'ont jamais eu à s'endormir le ventre vide* ».

Le principe de précaution est important et nous incite à réfléchir sur les risques de toute technologie nouvelle. Cependant, ce principe de précaution, qui doit illustrer la prudence élémentaire-

re dans le développement de toute technologie nouvelle, a été érigé par certains en véritable dogme, voire en opposition frontale au progrès.

Le séquençage du génome humain permet à l'humanité de mieux connaître les fonctions du vivant et fonde de grands espoirs en Recherche. Toutefois, l'Europe profonde reste fondamentalement réfractaire aux promesses et au potentiel qu'offrent les sciences du vivant, comme le montre le débat sur la mise en œuvre de la Directive concernant la protection des inventions biotechnologiques. L'adoption, en 1998, de cette directive a été un signal positif pour l'investissement de Recherche en Europe, et ce, malgré un retard de quinze années par rapport aux Etats-Unis et au Japon. Alors que la date limite pour la transposition de la Directive était le 30 juin 2000, seulement 8 Etats membres l'ont transposée jusqu'à présent...

Le brevet n'est pas, comme on peut l'entendre parfois dans certains milieux, un obstacle à l'innovation ou à l'accès et au développement de nouvelles thérapies. La protection de la propriété intellectuelle est une des clés de l'innovation. Le brevet est l'instrument juridique sans lequel aucun progrès scientifique et économique ne pourrait être réalisé. Toute remise en cause du principe de propriété intellectuelle et de protection des données conduirait à un recul dramatique des efforts de Recherche.

## Pour une vraie politique de recherche européenne

Compte tenu de la stratégie d'internationalisation de la recherche pharmaceutique, l'Europe doit se doter d'une vraie politique de recherche.

L'industrie pharmaceutique mondiale est en pleine mutation. La création de Sanofi Aventis en est une illustration. Les analystes considèrent qu'une société pharmaceutique de niveau mondial doit mettre chaque année sur le marché deux à trois nouvelles molécules pour assurer une croissance annuelle de son chiffre d'affaires de 5 à 10 %. Cela pousse à une réorganisation de la recherche en vue d'augmenter le

nombre de molécules en phase initiale de développement et de mieux cibler les molécules à fort potentiel commercial. Aucune entreprise pharmaceutique leader n'échappe à cette règle et elle doit doter sa recherche des moyens financiers suffisants lorsque l'on sait que le coût de recherche et développement d'une nouvelle molécule est évalué aujourd'hui à 900 millions d'euros en moyenne.

Pour améliorer l'efficacité de la recherche, les entreprises leaders doivent intégrer les nouvelles technologies et recourir de plus en plus au travail en réseau

pour globaliser la recherche. Les entreprises font de plus en plus appel à des compétences externes dans le cadre de leur R&D et multiplient les accords de développement. Cette stratégie présente plusieurs avantages ; elle permet de mieux intégrer les découvertes dans le domaine des biotechnologies souvent faites par la recherche publique ou des sociétés très spécialisées ; elle permet de mieux répartir les coûts et les risques ; enfin, elle permet de réduire les délais de développement. A l'inverse il convient de souligner que, sans les accords de développement et de commercialisation passés avec les grands groupes pharmaceutiques, la grande majorité des entreprises spécialisées en biotechnologie ne survivraient pas. En effet, les coûts de développement à eux seuls représentent plus de 2/3 des coûts de R&D et sont trop onéreux pour les petites et moyennes entreprises. En outre, l'innovation n'est pas l'apanage de ces petites sociétés comme on peut le lire parfois, puisque seulement environ 30 % des médicaments en cours de développement dans les entreprises pharmaceutiques sont issus d'accords de licence passés avec des entreprises de biotechnologies ou autres. En termes de politique économique, la conclusion qu'il faut tirer de cette réorganisation de la recherche pharmaceutique est que l'Europe ne peut pas développer un secteur biotechnologique fort sans une industrie pharmaceutique forte.

Si elle veut continuer à jouer un rôle clé dans la recherche pharmaceutique futu-

re, l'Europe doit se doter d'une véritable plate-forme technologique réunissant tous les acteurs autour d'un agenda de recherche stratégique, il s'agit de maximiser les collaborations et de minimiser les duplications et gaspillages de ressources au plan structurel.

Le cadre réglementaire a une forte influence sur le dynamisme de la recherche et l'exploitation de ses résultats. L'Europe réglemente plus que ses principaux concurrents, en particulier les Etats-Unis, et elle réglemente souvent mal. En Europe, il existe trop souvent un excès de règles, les règles communau-

taires viennent se superposer à des règles nationales, ou vice-versa, sans remise en cause. En ce qui concerne le médicament, nous avons bâti une Europe de la réglementation contrairement à une Europe de l'harmonisation ou de la simplification et nous n'avons toujours pas d'Europe du médicament ! Si l'on veut que l'Europe reste un poumon du développement scientifique et médical, il convient de dégager de bonnes pratiques pour la mise en place d'une politique publique visant à encourager les investissements en R&D. En ce qui concerne le secteur du médicament, cela passe par :

- un accès rapide au marché ;
- un contrôle des dépenses pharmaceutiques basé sur un marché concurrentiel, tout en tenant compte des contraintes locales de pouvoir d'achat ;
- des montants élevés de capitaux à risque investis dans la biotechnologie ;
- une interaction forte entre l'industrie et les autorités par voie contractuelle ;
- un renforcement de la coopération entre l'industrie et les milieux académiques pour amplifier les efforts et minimiser les duplications ;
- une politique industrielle active car la recherche accompagne l'industrie, et sans industrie la recherche quitte le pays.

## L'innovation, source de compétitivité

L'Europe doit investir plus et mieux. L'Europe doit mieux réglementer. Mais

**Les entreprises européennes investissent en recherche... oui, mais aux Etats-Unis !**

cela n'est pas suffisant. L'Europe doit mieux rétribuer les fruits de la recherche, c'est-à-dire l'innovation, source de compétitivité.

Les gouvernements nationaux ont un rôle clé à jouer en ce domaine. Selon les dernières données disponibles (IMS), 70 % des ventes de nouveaux médicaments mis sur le marché mondial au cours des 5 dernières années sont réalisées sur le marché américain, contre 19 % sur le marché européen. Lorsqu'on évalue la politique européenne du médicament, les résultats ne sont pas encourageants. L'argent appelle l'argent et les investissements se déplacent là où les affaires se réalisent. Durant les années 90, le marché nord-américain a augmenté deux fois plus vite que le marché européen dans son ensemble. Ce différentiel de croissance s'est accru au cours des cinq dernières années, la croissance du marché américain en termes réels s'élevant à 12,9 % contre 6,2 % pour le marché européen.

En termes économiques, les Etats-Unis sont devenus l'acteur dominant dans le secteur pharmaceutique. Selon le rapport Pammolli (1) sur la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne, le continent nord-américain est devenu le principal pôle d'attraction de R&D et d'innovation pharmaceutique. Le rapport note que la concentration de la R&D aux Etats-Unis est « inquiétante » car l'Europe « *risque d'être reléguée à la marge de l'industrie, essayant de survivre, voire même prospérer via l'imitation, la copie, la commercialisation mais abandonnant une large portion de valeur ajoutée et devenant dépendante*

*des Etats-Unis pour le développement de nouveaux produits* ».

## Vers une stratégie ambitieuse et généreuse

Il me paraît enfin indispensable de parler de l'énorme challenge pour l'industrie pharmaceutique et le monde politique que pose l'exclusion des pays les moins avancés dans le développement technologique et dans l'accès aux soins. Personne n'est totalement responsable de ce problème mais la responsabilité de chacun est engagée. Dans le cadre de partenariats publics-privés avec les gouvernements, les organisations internationales et les organisations non gouvernementales, plusieurs firmes

pharmaceutiques mettent leurs médicaments à disposition des autorités de santé et des organisations internationales à des prix réduits, voire nuls. Sur le plan législatif, le respect des droits de propriété intellectuelle tant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement est d'une importance cruciale afin de garantir que les médicaments offerts à prix réduits ne sont pas détournés des marchés pour lesquels ils sont destinés. Nos gouvernements nationaux et la Commission européenne en particulier doivent s'opposer fermement à tout épuisement international des droits de propriété intellectuelle. De même, il est clair que le recours à des licences obligatoires pour l'exportation de médicaments vers les pays en voie de développement qui n'ont pas les capacités de production suffisante doit se faire dans un cadre bien défini respectant ces règles.

L'accès des pays en voie de développement aux médicaments ne peut être réglé uniquement à partir d'une offre de médicaments à prix réduits à ces pays. Les patients de ces pays ne percevront aucune amélioration dans leur accès aux médicaments sans la mise en place d'une infrastructure médicale appropriée, sans le financement suffisant de leurs besoins de santé et sans l'existence d'une volonté forte des gouvernements nationaux de leur procurer les traitements nécessaires. C'est en effet là que résident les barrières réelles à l'accès aux

Soins ; ces questions doivent impérativement être réglées par les décideurs politiques mondiaux. Sanofi Aventis a tenu à mettre en place une cellule « mission solidarité » et une « Direction de l'accès aux médicaments » dont l'objectif est d'assurer le plus large accès possible des populations aux médicaments et vaccins dans le cadre de relations contractuelles avec les gouvernements des pays de l'Hémisphère Sud. Une stratégie ambitieuse doit être menée en ce domaine, elle passe par la mise à disposition des produits existants, mais aussi par un effort considérable en matière de Recherche sur les endémies persistantes de ces pays et les nouvelles pandémies.

Il y va de la réponse aux besoins essentiels de ces populations, ainsi qu'aux risques pris par les populations de l'Hémisphère Nord qui ne sont plus à l'abri de l'extension des nouvelles endémies. Mais d'abord et surtout de la réponse que nous devons apporter au grand défi lancé à l'industrie pharmaceutique au nom des valeurs que nous défendons. ●

(1) Global competitiveness in pharmaceuticals, a European perspective, A. Gambardella, L. Orsenigo & F. Pammolli, November 2000 – Report prepared for the Directorate General Enterprise of the European Commission.

# Rendre possible un accès plus précoce au médicament

**Grâce à l'évolution récente de la réglementation pharmaceutique européenne et aux nouvelles pratiques administratives, notamment la procédure centralisée de l'Agence européenne du médicament, responsable de l'évaluation des produits biotech, les patients pourront accéder plus rapidement au médicament. Mais les véritables gains de temps sont surtout à attendre des phases antérieures et postérieures à l'autorisation de mise sur le marché.**

**par Patrick Le Courtois,  
Agence européenne  
pour l'évaluation des médicaments  
(EMA) (\*)**

**P**our que le patient accède au médicament, il faut que le médicament accède au marché. Cette mise sur le marché du médicament est dans l'Union européenne, comme dans la plupart des autres régions du monde, réglementée et soumise à une décision administrative. Les disparités des réglementations et exigences mises en place sur le plan national, de même que les délais administratifs pour leur octroi - qui pouvaient être de plusieurs années - ont été pendant longtemps un frein à

l'accès au médicament. Cependant, il est important de garder à l'esprit quelles ont été et quelles sont toujours les raisons de protection de la santé publique et d'intérêt pour le patient qui sous-tendent cette réglementation contraignante et exigeante qu'est l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

## **L'AMM : une responsabilité de santé publique**

La construction d'un modèle européen réglementant l'accès au marché des médicaments a débuté il y a près de 40 ans avec la mise en place en 1965 de la directive fondatrice 65/65/EEC du 26 janvier 1965. Cette première tentative d'harmonisation avait comme objectif la libre circulation des médicaments et le développement de l'industrie pharmaceutique en Europe mais rappelait déjà que le rôle premier de toute réglementation concernant la production et la distribution des médicaments devait être la protection de la santé publique. Le traumatisme provoqué par les effets du thalidomide, en Europe au début des années 1960, a eu des répercussions importantes dans la mise en place des procédures d'AMM. Les principes d'exigence qui gouvernent l'autorisation de mise sur le marché peuvent se résumer à trois : la capacité du fabricant à produire un médicament industriellement de qualité constante, qui ne soit pas dangereux et qui ait une efficacité thérapeutique démontrée. Ces aspects de sécurité et d'efficacité doivent être évalués de façon relative l'un à l'autre, dans un rapport positif, en tenant compte des progrès scientifiques et de l'utilisation du produit, en particulier du degré de sévérité de la pathologie à traiter et de l'existence ou non d'alternative thérapeutique.

Ces exigences fondamentales sont restées les mêmes depuis lors mais se sont adaptées, voire renforcées, parallèlement aux progrès médicaux et techniques, notamment lors de l'avènement des médicaments issus des biotechnologies.

Alors que le système d'enregistrement des médicaments était resté pendant plus de 20 ans purement national, un environnement réglementaire européen a été mis en place à la fin des années 1980 pour ce type de médicament. Ce dispositif incluait, entre autres, une procédure d'enregistrement particulière pour les médicaments issus des biotechnologies. Le dispositif était aussi ouvert à d'autres médicaments d'intérêt public. Ainsi la plupart des médicaments utilisés contre l'infection à VIH ont été évalués au travers de cette procédure. Une évaluation concertée devait avoir lieu dès lors que le même médicament devait être autorisé dans plus d'un Etat de la Communauté européenne. Cette procédure, dite de concertation, a permis d'enregistrer plus de 80 médicaments dont la plupart des produits biotechnologiques. Elle a aussi eu le mérite de permettre aux autorités réglementaires nationales d'évaluer ces nouveaux types de produits de manière simultanée, sur la base de dossiers identiques et dans des délais imposés. Même si les décisions de mise sur le marché restaient de la compétence de chaque Etat - et étaient octroyées sans obligation d'harmonisation et à des rythmes variables d'un Etat à l'autre - cette procédure imposait un échange de vues au plan scientifique, dans le cadre du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et au travers des

(\*) Les points de vue présentés dans cet article reflètent la position de son auteur et ne doivent pas être considérés ou cités comme émanant de l'EMA ou de ses comités scientifiques.

échanges de rapports scientifiques. Ce comité et son groupe de travail sur la qualité pharmaceutique des médicaments issus des biotechnologies ont constitué un forum de discussions scientifiques et réglementaires pour ce type de produits. Cet espace de collaboration mutuelle entre autorités réglementaires des Etats membres a certainement été l'un des plus productifs et des plus contributifs à l'élaboration d'une expertise réglementaire européenne durant cette période. Il a grandement favorisé l'enregistrement et la mise sur le marché des médicaments issus des biotechnologies pendant la première moitié des années 1990. Le succès de cette procédure a été un ferment déterminant dans la préparation de l'étape suivante, que fut la mise en place de la procédure centralisée et la création de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) (1).

## Forte réduction des délais administratifs

L'EMA et la procédure centralisée ont été mises en place en 1995 sur la base d'un règlement adopté en 1993 [1]. Dès lors, les médicaments issus des biotechnologies devaient obligatoirement utiliser cette procédure afin d'obtenir une mise sur le marché dans l'Union européenne. Cette procédure permet sur la base d'un dossier d'enregistrement unique, une évaluation et un avis scientifique unique par le comité scientifique de l'Agence européenne. Cet avis est la base de la décision de la Commission européenne pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, valable sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne (2). Cette nouvelle procédure a imposé des délais contraignants à l'Agence, à la Commission et aux Etats membres qui, dans ce système administratif en réseau si particulier à l'Europe, fournissent les ressources scientifiques nécessaires à l'évaluation des demandes d'AMM. Ainsi, l'Agence et son comité doivent rendre un avis au plus tard 210 jours après que la procédure d'enregistrement a démarré, le processus décisionnel qui s'en suit étant, lui, limité à 120

jours. Ces délais ont été tenus d'emblée par les différents acteurs et, en pratique, sur les cinq premières années de fonctionnement de cette procédure, le temps moyen pris par les autorités réglementaires pour effectivement octroyer une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble des Etats de l'Union européenne a été de 308 jours, soit dix mois, auxquels il faut ajouter le temps nécessaire aux firmes pour compléter éventuellement leurs dossiers. Or dans la situation antérieure, il n'était pas rare que le processus administratif d'enregistrement prenne au niveau national jusqu'à trois années.

La procédure centralisée s'est imposée au plan mondial comme étant la procédure d'enregistrement des médicaments la plus constante et la plus prédictive en termes de délais administratifs. En ce qui concerne les délais d'enregistrement des médicaments issus des biotechnologies, la procédure centralisée a rapidement pu être favorablement comparée avec celle de la FDA (3), avec un temps moyen de 13,5 mois contre 14,8 respectivement [2].

## Un accès plus précoce au médicament à partir de fin 2005

Cet environnement réglementaire a été revu et modifié au travers de deux dispositions législatives européennes, une directive et un règlement, adoptés par le Conseil et par le Parlement européen en mars 2004 [3]. Une partie du règlement a été de mise en œuvre immédiate afin d'adapter les structures de l'EMA et de ses comités scientifiques à l'élargissement de l'Union à 10 nouveaux membres, mais la grande majorité des textes seront mis en œuvre pour la fin 2005. Ce nouvel environnement réglementaire est celui par lequel l'accès au marché du médicament devra se faire dans l'UE au cours des 10 à 15 ans à venir, dans la mesure où sa révision n'est envisagée que dans 10 ans. Le règlement, qui ne concerne que la procédure centralisée, en a élargi le

champ d'action en la rendant obligatoire pour un plus grand nombre de médicaments. Ainsi, en dehors des médicaments issus de procédés biotechnologiques dont la liste est fournie en annexe du règlement, sont visés les médicaments dont la substance active ne sera pas autorisée dans la Communauté à la date de mise en

œuvre du règlement, soit le 20 novembre 2005, et dont l'indication thérapeutique est le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise, le cancer, une maladie dégénérative ou le diabète. A compter de mai 2008, ce champ obligatoire sera automatiquement élargi aux maladies auto-immunes et aux autres dysfonctionnements immunitaires, ainsi qu'à toutes les autres maladies virales.

Enfin, tous les médicaments ayant été désigné comme médicament orphelin au travers de la procédure européenne de désignation devront aussi l'utiliser. Non seulement un nombre étendu de médicaments devront utiliser cette procédure considérée comme un meilleur garant de rapidité et d'accès au marché pour les patients dans les 25 Etats de l'UE, mais cet accès sera aussi rendu plus précoce pour certains d'entre eux. Ainsi, le nouveau règlement prévoit un ensemble de dispositions permettant ou favorisant un accès plus rapide au médicament. Sont essentiellement concernés par ces dispositions les médicaments visant à traiter les malades atteints des pathologies les plus graves.

Le règlement obtient la réduction des délais administratifs en prévoyant une dérogation aux exigences réglementaires concernant les connaissances scientifiques sur le médicament au moment de sa mise sur le marché, sous réserve de la fourniture de certaines de ces informations, après obtention de

### L'autorisation de mise sur le marché est un passage obligé et nécessaire pour donner accès aux médicaments

(1) EMA : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

(2) Le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) est devenu le Comité de l'agence européenne depuis le 01/01/1995 renommé comité des médicaments à usage humain par le règlement 726/2004, CMUH ou CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

(3) FDA : Food and Drug Administration.

celle ci. Enfin, le règlement introduit des dispositions visant à harmoniser l'accès compassionnel au médicament avant sa commercialisation.

## Procédure accélérée, AMM conditionnelle et usage compassionnel

La procédure d'évaluation accélérée est réservée aux médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. Cette procédure ramène de 210 à 150 jours la durée maximum d'évaluation par l'Agence. Dans le cadre du fonctionnement actuel de la procédure centralisée quelques médicaments ont déjà bénéficié de la procédure d'évaluation accélérée. Ce fut en particulier le cas pour un certain nombre d'anti-rétroviraux autorisés dans le traitement de l'infection à VIH tel que les anti-protéases à partir de 1996. Ce fut aussi le cas, plus récemment, avec un médicament orphelin comme le Glivec, autorisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Bien que l'on puisse le regretter, le nombre de médicaments innovants qui de façon établie au moment de l'autorisation de mise sur le marché ont une efficacité telle que l'on puisse considérer qu'ils présentent un intérêt majeur de santé publique est relativement faible. Cette disposition, qui globalement inscrit dans la loi des pratiques existantes, devrait avoir un impact modéré quant à un accès précoce au médicament, aussi bien pour ce qui concerne le nombre de produits que le gain en temps. En effet, ce gain n'est que de 2 mois et est à comparer au temps moyen de développement d'un médicament qui est en moyenne de 8 à 10 ans. Par ailleurs, cette procédure accélérée ne devra pas compromettre l'évaluation de ces dossiers qui méritent d'être examinés avec le même soin que les autres.

Au contraire de la précédente, la procédure dite d'autorisation conditionnelle, introduit un ensemble de concepts nou-

veaux dans le paysage réglementaire. En effet, cette procédure qui doit faire l'objet d'un règlement de mise en œuvre additionnel de la part de la Commission, et de lignes directrices de la part de l'Agence, devrait avoir un impact plus important en termes d'accès précoce dans la mesure où elle permet une réduction du temps de développement du médicament avant sa mise sur le marché. L'esprit de ce dispositif, calqué sur l'expérience américaine, est de permettre de mettre sur le marché des médicaments pour lesquels l'on ne dispose pas encore d'éléments de confirmation de leur efficacité sur la base d'essais cliniques, comme il est exigé habituellement, mais sur la base de données présomptives.

Ces dernières pouvant être des critères de substitution validés ou des critères d'activités particulièrement remarquables provenant d'études habituellement réalisées plus précocement lors du développement d'un médicament. Les produits autorisés de cette manière ne verraient leur autorisation de mise sur le marché valable que pour une année, au lieu des 5 ans habituels, et renouvelable sous réserve de fournir les données habituellement et légalement exigibles pour obtenir une autorisation normale dite pleine et entière. Le dispositif prévoit donc que si la confirmation de l'efficacité du médicament n'était pas démontrée à terme, cette

autorisation temporaire devrait pouvoir ne pas être renouvelée. Du fait de l'aspect dérogatoire de ces autorisations, leur soumission à l'Agence, de même que leur octroi et les engagements du titulaire de l'AMM seront rendus publiques. C'est pourquoi cette procédure sera réservée aux médicaments développés pour le traitement des pathologies les plus graves. Elle nécessitera un suivi particulièrement attentif de la part des autorités réglementaires européennes.

Sachant que le temps nécessaire à la réalisation de ces essais de confirmation de l'efficacité des médicaments, dits de phase III, peut prendre plusieurs années, le gain en terme d'accès précoce devrait avoir dans ce cas un réel

impact. En pratique un nombre non négligeable de médicaments, en particulier dans le cas du cancer, a déjà été autorisé sur de tels critères par la procédure centralisée. Le règlement permet essentiellement une meilleure base légale pour obtenir les données de confirmation requises.

L'expérience américaine a montré, sur la base de 20 produits en 5 années, que le gain moyen pouvait aller jusqu'à 2 années [4].

S'agissant de l'usage compassionnel avant autorisation de mise sur le marché, il s'agit plus d'une tentative d'harmonisation des pratiques nationales que d'une véritable avancée. Cette possibilité existe dans la loi de longue date et a été plus spécifiquement élaborée dans sa mise en œuvre à partir du début des années 1990 avec l'arrivée des premiers médicaments du SIDA. Ce fut le cas de la France qui a mis en place un système particulièrement complet. Etant donné l'absence d'harmonisation en la matière dans l'Europe des 25, le règlement a introduit, afin de réduire les inégalités dans la définition des malades pouvant en bénéficier, une procédure de consultation du comité de l'Agence (CHMP) (4). Cette disposition est toutefois limitée aux médicaments pouvant utiliser la procédure centralisée et pour les maladies les plus graves.

## Le conseil aux entreprises

Le conseil au développement constitue un autre aspect de l'évolution de la législation et des pratiques des autorités réglementaires en Europe ayant un réel impact sur l'accès plus précoce au médicament. Ce concept a été long à prendre forme en Europe où l'autorité réglementaire percevait son rôle comme devant se limiter à établir les normes et à en vérifier la mise en œuvre. Sachant qu'une partie importante des programmes de développement des médicaments ont pour objet la réalisation des études permettant

(4) La décision de la commission est soumise à une acceptation préalable par les états membres de l'UE.

d'apprécier le rapport bénéfice / risque, il est apparu souhaitable que les autorités d'enregistrement puissent conseiller les firmes le plus précocement possible. Cette dimension est renforcée dans la nouvelle législation et la procédure de consultation du comité de l'Agence (CHMP) est requise afin de mettre en place un groupe de travail dont le seul mandat est le conseil scientifique, notamment pour les thérapies nouvelles. Ici encore, la loi renforce une pratique mise en place par l'Agence au cours des années passées pendant lesquelles près de 500 conseils scientifiques ont été donnés. L'impact principal, observé lors des années 2002 et 2003, est que le taux de succès, lors d'une demande d'AMM, augmente de 30 % lorsqu'un tel conseil a été sollicité et suivi. Ceci est encore plus vrai pour les médicaments orphelins pour lesquels ce type de conseil sous forme d'assistance au protocole [5] est reconnu comme étant un facteur important d'incitation à leur développement.

Signalons un dernier élément qui renouvelle le paysage réglementaire : les patients (ou ses représentants) sont devenus des acteurs du système d'enregistrement et sont présents dans certains comités scientifiques et dans le conseil d'administration de l'EMA. Le patient est devenu partenaire, conseiller, expert. Cette expérience réalisée dans le cadre du comité des médicaments orphelins s'avère extrêmement positive.

## Une proposition plus audacieuse : l'évaluation en continu

On a tendance à penser qu'un accès plus précoce au médicament pour le patient ne peut que résider dans une évolution de la législation, des exigences et des pratiques des autorités de mise sur le marché. Il reste que le rôle des autorités est avant tout d'assurer, notamment aux patients, que les médicaments présentent un rapport bénéfice - risque acceptable au moment de leur mise sur le marché et après la mise sur le marché. Des évolutions certaines ont vu le jour et les changements attendus sont prometteurs, néanmoins leur impact est et sera relativement limité.

Des propositions plus audacieuses auraient pu être faites afin de réduire les délais d'autorisation telle qu'une évaluation en continu (*rolling review*).

Mais les véritables gains d'efficacité résident en fait dans les phases antérieures et postérieures à l'AMM. Avant l'AMM, on peut les trouver dans les stratégies des industriels et leur propre efficacité en matière de recherche et développement, dans la recherche d'alternatives aux méthodes classiques de développement des médicaments (surtout pour les thérapies nouvelles y compris la recherche méthodologique et statistique), dans la mise en place d'un véritable environnement permettant la recherche clinique en Europe en facilitant et accélérant par la même le recru-

tement des malades dans les essais cliniques. Après l'AMM, beaucoup reste à faire. En effet, selon l'endroit où il réside dans l'Union européenne, le patient est loin de pouvoir bénéficier des mêmes délais d'accès au médicament, même pourvu de son autorisation (immédiatement, plus ou moins rapidement, quelques années plus tard ou... jamais).

Enfin, les enjeux concernant l'accès au médicament par le patient ne se mesurent pas uniquement en termes de délais, mais en termes de besoin. Les médicaments développés sont-ils en adéquation avec les priorités des patients et de la santé publique ? Le rapport [6] sur les médicaments prioritaires, préparé par l'OMS à la demande de la Présidence néerlandaise, apporte à cette question des pistes de réflexion. ●

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Règlement (CEE) No 2309/93 du conseil des communautés européennes du 22 juillet 1993.
- [2] Tufts Center for the Study of Drug Development. Impact report Volume 2 March 2000.
- [3] Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 et Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004. JOCE du 30.4.2004.
- [4] C.P. Milne, E. Bergman. Fast track designation under the Food and Drug Administration modernization act : The industry experience. Drug Information Journal Volume 35, Number 1, 2001.
- [5] Règlement (CE) No 141/2000 du parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999. JOCE du 22.1.2000.
- [6] Priority Medicines for Europe and the World. Warren Kaplan, Richard Laing. November 2004. World Health Organisation. Department of Essential Drugs and Medicines Policy.

# S'intégrer dans un espace européen de la recherche clinique en oncologie

**La recherche clinique constitue une des clés du transfert des données de la recherche fondamentale aux pratiques cliniques. Elle est essentielle à l'amélioration des connaissances biologiques et médicales et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, en offrant la meilleure garantie de sécurité et d'efficacité pour les malades. De plus, elle a un rôle fédérateur majeur. Le soutien financier de la recherche clinique via des fonds publics est indispensable. En France, l'Institut national du cancer permettra cette aide en finançant des projets dans le cadre de réseaux d'excellence, les cancéropôles.**

**par Véronique Diéras  
et Pierre Bey,  
Institut Curie**

**L**e nombre de cancers dans le monde en 2000 est estimé à un peu plus de 10 millions de nouveaux cas avec plus de 6 millions de

décès, l'Europe représentant plus du quart de ces chiffres. D'ici 2020, une augmentation de 50 % du nombre de nouveaux cas est attendue, autant dans les pays émergents que dans les pays industrialisés. La mortalité reste élevée puisque même dans les pays européens où les malades accèdent aux moyens diagnostiques et thérapeutiques actuels, elle atteint environ 50 % à 5 ans.

La réduction de la mortalité par cancer viendra de la prévention (notamment la lutte contre le tabagisme), du dépistage organisé des cancers quand cela est possible (aujourd'hui seuls les cancers du sein, du col utérin et du côlon-rectum s'y prêtent) mais elle viendra surtout des progrès thérapeutiques par le développement de la recherche et son application aux malades.

La recherche clinique, phase ultime de l'évaluation d'un nouveau procédé, d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle stratégie, est un passage obligé.

Elle regroupe des activités d'évaluation et de prospective intéressantes : les essais précoces de nouveaux cytotoxiques ou de thérapeutiques ciblées en phase I et II, les essais stratégiques contrôlés de phase III. Elle concerne également les études biologiques à intérêt diagnostique, pronostique ou prédictif de la réponse thérapeutique, les études épidémiologiques, les nouvelles technologies et les soins de support.

Toutes ces activités ont en commun une méthodologie précise, une gestion standardisée des essais et des études, un enregistrement contrôlé des données, une relation suivie avec les partenaires externes (industrie pharmaceutique, laboratoires de recherche ou autres institutions) avec un encadrement réglementaire qui garantit la protection des patients qui acceptent de s'y soumettre. L'ancrage clinique de la recherche est important et son développement repose

sur une interaction continue avec la recherche de transfert et, pour certains domaines, avec la recherche fondamentale.

Une intégration optimale de la démarche de recherche clinique dans la pratique de soins est garante de l'amélioration de la prise en charge des malades et de l'évaluation des avancées scientifiques.

## L'état des lieux

Les groupes académiques conduisent principalement des études d'observations ou de stratégies. Le développement d'un nouveau médicament est assuré le plus souvent par une collaboration étroite avec l'industrie pharmaceutique. La phase I évalue la toxicité aiguë et définit la dose recommandée pour les essais de phase II, qui ont pour but la mise en évidence d'une activité. Les études de phase III permettront ensuite de préciser l'impact de ce nouvel agent dans une pathologie précise par comparaison avec le traitement de référence et d'obtenir l'enregistrement auprès des autorités compétentes [Food and Drug Administration (FDA), European Medical Agency (EMA)]. En France, en 2003, 2 200 demandes de recherche concernant des médicaments ont été déposées à l'Afssaps (1), 60 % concernent le médicament dont 20 % concernent les cancers : c'est le premier domaine de la recherche clinique médicamenteuse. Cette même année, 27 000 patients français ont été inclus dans des essais en cancérologie, 80 % dans des essais académiques. Mais il faut constater que le nombre d'essais déclarés a diminué de plus de 25 % depuis 1998.

(1) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

D'après une enquête du LEEM (2) faite en 2004, sur la recherche clinique :

- la France recrute autant de patients que les autres pays européens mais plus lentement (3 fois plus lentement que les pays de l'Est) ;

- surtout, elle recrute moitié moins de malades par centre actif que les pays de l'Europe de l'Est ;

- si la France est reconnue pour la qualité de sa médecine et de ses infrastructures, elle apparaît en avant-dernière position pour la productivité de la recherche clinique en général.

En France, la promotion de la recherche clinique en oncologie est assurée essentiellement par les industries pharmaceutiques pour les essais précoces (Phases I et II) et les études d'enregistrement (phase III). Les autres promotions, concernant essentiellement des essais stratégiques de phase III, sont assurées par des institutions telles que l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), les

centres régionaux de lutte contre le cancer, isolément ou à travers leur

fédération (FNCLCC) et les groupes coopératifs. Les directions régionales de la recherche clinique jouent un rôle majeur.

Au sein des hôpitaux universitaires, l'Inserm a établi et soutient des centres d'investigations cliniques (CIC) permettant d'assurer une meilleure gestion des essais précoces.

Une des sources de financement les plus importantes pour ces recherches institutionnelles provient du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) mis en œuvre par les appels à projets du ministère de la Santé français depuis une dizaine d'années. Au cours des trois dernières années, 30 % des moyens, soit 9 M€ ont été consacrés à la cancérologie.

Un autre point est l'existence de pathologies ou de médicaments dits orphelins, du fait de leur rareté ou des spécificités de la population traitée (par exemple l'oncologie pédiatrique). Dans ces cas, la recherche n'est en général pas menée par les industriels mais par les institutions, qui doivent obtenir des financements spécifiques.

## Dérive

En oncologie, l'explosion des connaissances en biologie moléculaire a permis l'émergence, ces dernières années, de nouvelles thérapeutiques dites ciblées dont le but est une meilleure spécificité ou potentialisation des thérapeutiques existantes, associées *a priori* à une toxicité moindre, puisque l'action du médicament est dirigée vers une anomalie spécifique de la cellule cancéreuse. Ces thérapeutiques ciblées nécessitent pour l'identification des cibles la collection d'échantillons tumoraux, tissulaires et sanguins afin de constituer des banques de ressources biologiques corrélées avec les données cliniques du patient. Ceci a conduit à la constitution de bibliothèques et, plus récemment, de centres de ressources biologiques (CRB). Le but est de tirer le parti maximum des avancées fondamentales, technologiques et cognitives

### La France est en avant-dernière position pour la productivité de la recherche clinique

de la biologie moléculaire. L'interaction entre la recherche fondamentale et la recherche clinique est un objectif majeur. A ce titre, de nombreux accords cadres ont été signés avec les grands organismes de recherche publics (INSERM, CNRS, CEA, INRA) ou des universités. Ces accords favorisent notamment la création d'unités mixtes ou la mobilité des chercheurs entre les établissements publics scientifiques et technologiques (EPST).

La France et L'Europe ont été des moteurs dans la recherche clinique en oncologie. Mais on note, récemment, dans certains domaines, une désertion de l'industrie pharmaceutique pour la recherche clinique vers d'autres pays : Etats-Unis pour les essais précoces et Europe de l'Est et Asie pour les grands essais multicentriques. Pour les essais de phase I, l'absence d'identification de centres d'excellence incluant les ressources biologiques nécessaires et la lourdeur des contingences administratives expliquent en partie cette dérive. La fermeture du groupe des essais précoces de l'OERTC (Organisation européenne de recherche sur le traitement des cancers), en 2004, en est un exemple : pour les essais précoces il

semblerait que les partenaires industriels préfèrent s'adresser directement à un centre d'excellence possédant les infrastructures sur place et assurant lui-même le *monitoring* de l'essai. Pour les essais tardifs, les causes sont multiples : surtout le coût financier pour les partenaires industriels, et l'absence d'accès à des traitements de références dans les pays où l'inclusion dans un essai clinique peut représenter une chance supplémentaire de traitement.

## Le cadre légal : Loi Huriet et Directive européenne

La recherche biomédicale a beaucoup évolué au cours des deux dernières décennies avec l'établissement du code des bonnes pratiques d'essais cliniques, la notion de consentement informé et, en France, la loi Huriet-Sérusclat en 1988. La définition d'un cadre légal, indispensable, a permis une amélioration nette de la qualité des essais cliniques. La nécessité d'investissements en structure et personnels dans les établissements oblige à des concentrations de moyens dans des établissements dont c'est la mission et a abouti à la professionnalisation de cette activité. La loi a été révisée en juillet 2004 en raison de l'évolution de la médecine et de la recherche biomédicale, et aussi du fait de la nécessité d'intégrer dans le droit français la directive 2001/20/CE, dite « essais cliniques », votée par le Parlement et le Conseil européen en avril 2001 et prenant effet en avril 2004. Dans ces textes et leurs décrets d'application subsistent la séparation des rôles d'investigateur et de promoteur, l'impératif du consentement éclairé, les mesures de protection accrues pour les populations de patients vulnérables, la double procédure d'autorisation auprès de l'autorité compétente et du comité de protection, la règle de l'avis unique du comité de protection dans les essais multicentriques. Les principales modifications de la législation française sont marquées par la disparition de la distinction des recherches avec ou sans bénéfice individuel direct

(2) LEEM : Les entreprises du médicament.

(BID), remplacée par l'évaluation à la charge des comités de protection des personnes (CPP) de la balance risques/bénéfices des protocoles. Cette modification est importante dans le domaine de l'oncologie où la frontière entre les essais de phase I et II n'est pas toujours déterminée, tant il y a intrication des différentes phases d'évaluation dans le même protocole. La mesure la plus importante en matière de protection des malades est l'obligation faite aux comités de protection de demander ou non la constitution d'un comité de surveillance indépendant du promoteur et des investigateurs (*Data Monitoring et Safety Board*). Leur mission essentielle est de monitorer les essais et d'en demander l'interruption, soit pour inefficacité, soit, surtout, pour des données de tolérance (morbidité ou surmortalité).

La loi a aussi renforcé le processus d'autorisation des essais. L'autorité compétente - AFSSAPS pour les recherches concernant les médicaments ou les dispositifs médicaux, Direction générale de la santé (DGS) pour les autres recherches - délivre une autorisation basée sur un dossier beaucoup plus étoffé, notamment pour les médicaments. L'autorisation sera soumise à l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) qui n'est plus consultatif (les CCPPRB deviennent des CPP).

Le rôle du promoteur est renforcé, entre l'investigateur, le CPP et l'autorité compétente. C'est à lui de rédiger la demande d'autorisation initiale et d'enregistrer l'essai dans une banque de données européennes. Sous la pression de l'OERTC, un concept de « promotion institutionnelle » a été introduit, permettant que la recherche sur des médicaments ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et promue par des institutionnels soit soumise à des conditions particulières. Ceci pourrait alléger des procédures dans la recherche institutionnelle et assurer la pérennité de celle-ci.

La nouvelle directive européenne est issue d'un effort d'harmonisation au

sein des Etats membres et doit assurer le même degré de protection pour un patient quel que soit l'endroit de l'étude. Cependant cette nouvelle réglementation génère un surcoût et pourrait empêcher les études académiques ne disposant pas d'un soutien financier suffisant.

## **Des cancéropôles pour un continuum de la recherche fondamentale à la recherche clinique**

La constitution de 7 cancéropôles en France devrait permettre un nécessaire décloisonnement en regroupant les structures pour offrir les ressources scientifiques, humaines, méthodologiques, financières et logistiques nécessaires à la réalisation d'une recherche clinique de qualité, couplée à une recherche de transfert. L'objectif de ces structures est d'assurer un continuum de la recherche fondamentale à la recherche clinique, l'idéal étant que l'ensemble se trouve sur un site unique. En effet les résultats issus de la recherche fondamentale doivent pouvoir être rapidement transférés vers la clinique pour l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

### **L'interaction entre la recherche fondamentale et la recherche clinique est un objectif majeur**

La stratégie scientifique de l'INCA (institut national du cancer) français suit les grandes orientations du « plan cancer » dont les principes sont :

- une logistique de soutien à des projets ambitieux répondant aux besoins des patients et aux attentes de la communauté scientifique ;
- des projets articulés sur les grandes thématiques prioritaires ;
- une méthodologie d'incitation et d'évaluation adaptée.

Un des axes de recherche est donc le développement des innovations diagnostiques, thérapeutiques et des essais cliniques en cancérologie avec :

- un site Web public et spécialisé ;

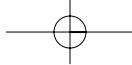
- l'implication systématique de comités de patients ;
- l'inclusion de 5 % des patients français (et au moins 10 % dans les sites de références) ;
- la priorité des essais intergroupes ;
- l'évaluation des thérapeutiques par de nouveaux critères de jugement (issus de la biologie ou des sciences sociales), la réalisation d'essais faisant la preuve du concept d'une nouvelle découverte scientifique et la prise en compte de populations ou de thérapeutiques orphelines.

Dès 2004, une aide au financement des structures et du personnel dans les institutions a été déployée après réponse à un appel d'offres. En 2005, la priorité sera donnée au soutien des projets et des structures de gestions articulées aux ressources biologiques, débouchant sur la structuration possible de plateformes de recherche clinique cancérologique en réseau dans les cancéropôles. Ceci permettra d'atteindre une masse critique quantitative et qualitative de niveau européen.

## **Pour une coopération active**

Un projet ambitieux de recherche clinique doit prendre en compte plusieurs facteurs : la dimension éthique, les conditions de réalisation de l'essai clinique, le pilotage de l'étude (notamment en cas d'étude multicentrique) et sa coordination, la validation du recueil et de l'analyse des données, la communication et la publication, la prise en compte des intérêts sociaux (groupes de patients, retombées économiques...) et, enfin, l'implication des institutions de régulation (AFSSAPS, EMA).

Les conditions indispensables à la réalisation d'essais cliniques performants sont : des patients volontaires et informés, des investigateurs compétents et nombreux, traitant un nombre de patients suffisant, des banques de données biologiques annotées, des méthodologies rodées, des ressources financières et logistiques, des conditions de sécurité optimales et un cadre juridique sans ambiguïté.



Le concept de plateformes technologiques rassemble des représentants de tous les acteurs d'un domaine d'activité afin de déterminer les priorités en matière de recherche et de mutualiser des moyens technologiques impliquant un investissement financier important (par exemple, des plateformes génomiques).

Le soutien financier de la recherche clinique via des fonds publics est indispensable. En France, l'INCA permettra cette aide en finançant des projets dans le cadre de réseaux d'excellence (cancérologes).

Les institutions combinant excellence en soins médicaux et structure de recherche de transfert et fondamentale associée offrent le meilleur environne-

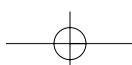
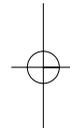
ment à l'épanouissement de la recherche clinique. Une coopération active doit être développée avec les industriels et avec les structures de recherche. Cette coopération est indispensable au succès de la recherche biomédicale et à l'amélioration des résultats thérapeutiques. La mise en place de réseaux reposant sur une masse critique de telles institutions, au sein des cancéropôles, assurera une meilleure lisibilité de la recherche clinique en France. La notion de « guichet unique » facilitera cette coopération et permettra une meilleure attractivité de la France vis-à-vis des partenaires institutionnels. Elle ne doit cependant pas être exclusive, et laisser place à l'initiative indi-

viduelle et l'innovation pour les sites possédant une spécificité. ●

---

## RÉFÉRENCES

2004. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal officiel (N° 185) :14277
- European Parliament 2001. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and Council of 4 April 2001. Official Journal L121 34-44.
- Slutsky AS, Lavery JV 2004 Data Safety and Monitoring Boards. N Engl J Med 350 (11): 1143-1147.
- Zurlo A, Therasse P Addressing the challenge of intergroup studies in oncology : the EORTC experience. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer 2002 Suppl 4: S169-72.
- Lacombe D, Fumoleau P, Zwierzina H et al. The EORTC and drug development. European Organisation Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer 2002 Suppl 4: S19-23.



# Et si la France n'était plus qu'un comptoir de distribution de médicaments ?

**Non seulement les entreprises étrangères du médicament ne créent plus de centres de recherche en France mais elles amorcent même un mouvement de délocalisation. Les conséquences pour l'économie française de la poursuite d'un tel mouvement sont considérables. Cette étude, réalisée en collaboration avec le laboratoire Aventis, cherche à quantifier les effets macro-économiques potentiels de la délocalisation des activités R&D et de production des médicaments.**

**par Francis Fagnani,  
François Saint-Cast,  
Sabine Gadenne,  
Cemka-Eval  
Jean-Luc Hertz,  
et Véronique Ameye,  
Laboratoire Sanofi-Aventis**

Entre 1993 et 2003, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique française est passé de 15,2 à 35,8 Mds € pour les spécialités pharmaceutiques pour la médecine humaine (dont 41 % à l'export). La France est aussi le premier producteur européen de médicaments et le troisième exportateur mondial. La croissance cumulée de l'emploi au cours de la période a été

de 20 % pour atteindre des effectifs de l'ordre de 100 000 personnes en 2003. Le pourcentage du chiffre d'affaires consacré à la recherche est de 9,7 % et le nombre d'emplois en R&D en France est de 19 000 personnes [1].

Les acteurs industriels de taille internationale concentrent actuellement leurs efforts de développement sur les molécules à marché potentiel élevé au niveau mondial. Ils externalisent une partie de leur recherche et tentent de se placer au cœur d'un réseau d'entreprises, dont les *start-up* de biotechnologies, et de sous-traitants dans le cadre d'accords de licence. L'accès au marché américain, le plus grand marché unifié du monde, est un enjeu essentiel. En 2003, la France représentait environ 5 % du marché mondial du médicament alors que les Etats-Unis en représentaient presque 50 % [1, 2]. La France était cependant encore récemment le quatrième exportateur mondial de médicaments, mais seuls les groupes français contribuaient à cet excédent commercial [3]. La production française est concentrée sur quelques groupes. En 1999, les 6 premiers groupes concentraient la moitié de la production en France et la moitié d'entre eux étaient des groupes à contrôle majoritaire français [2].

## Un redoutable défi posé aux politiques publiques

Si la France semble avoir acquis dans les années récentes une position favorable, le contexte change. L'attractivité de la France vis-à-vis des investissements dans ce secteur tend à baisser comme l'ont souligné différents rapports récents. Le rapport Marmot [4] suggère ainsi que les responsables de l'industrie pharmaceutique continuent à porter un jugement globalement peu

favorable sur l'attractivité de la France en matière d'investissements productifs et en Recherche-Développement. Force est en effet de constater que les entreprises étrangères du médicament ne créent pratiquement plus de centres de recherche en France et amorcent même un mouvement de délocalisation. Pfizer ferme son centre de recherches de Fresnes. Abbott, Roche et Schering qui n'ont pas de centres de recherche en France en ouvrent dans d'autres pays.

Un redoutable défi est donc posé aux politiques publiques dans la champ de la santé lorsqu'elles se proposent de concilier des objectifs aussi différents et parfois contradictoires que ceux de la santé publique, de la maîtrise des dépenses sociales et de la politique industrielle.

L'industrie pharmaceutique est souvent considérée par les pouvoirs publics comme une source de coûts pour le budget de l'assurance maladie sans que les dimensions industrielles et d'investissement dans la recherche soient intégrées en tant que facteurs structurants et de développement sur le long terme. La régulation de la dépense pharmaceutique s'exerce en France surtout à un niveau microéconomique, principalement par un contrôle des prix et secondairement des volumes. En outre, l'exercice de cette régulation sur les prix présente, selon les industriels, un caractère en partie imprévisible [4, 5]. On peut craindre que cette situation ne finisse par déboucher sur un positionnement de l'industrie pharmaceutique en France qui se limite à des activités strictement commerciales et de distribution et que l'attractivité de la France pour les industries du médicament de taille internationale ne continue à s'affaiblir. La pérennité de la présence d'entreprises étrangères en France et le maintien des centres de décision des entreprises européennes et de leur

investissement local dépendent des conditions d'exercice proposées aux industriels par les pouvoirs publics en France et dans les autres pays de l'Union [4, 5].

Les conséquences pour l'économie d'un tel mouvement peuvent être considérables si on tient compte des effets indirects, comme le suggère une étude américaine récente publiée par le Milken Institute sur la contribution de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies sur l'économie de ce pays [6]. Selon ce rapport, ce secteur industriel employait aux Etats-Unis 406 700 personnes en 2003, mais si on devait intégrer les effets multiplicateurs de cette activité, c'est 2 724 800 emplois et 2,1 % de la population active totale qu'il faudrait prendre en compte. Chaque emploi dans ce secteur générerait ainsi, selon cette étude, 5.7 emplois induits dans l'ensemble de l'économie. Un calcul similaire appliqué à la valeur ajoutée (63.9 Mds \$ en 2003) aboutirait à une valeur ajoutée indirecte de 172.7 Mds\$ en tenant compte des retombées économiques induites par les consommations intermédiaires, les investissements, les revenus du travail et du capital distribués, les impôts et taxes versés.

## L'impact économique d'Aventis

Afin de mettre en évidence et de quantifier les effets macro-économiques potentiels d'une délocalisation des activités de R&D et de production qui surviendrait en France, nous avons développé une méthodologie similaire. L'impact sur l'économie française du groupe Aventis en France a été analysé. On le considère tel qu'il était constitué dans sa configuration de 2003, c'est-à-dire avant le rapprochement avec Sanofi-Synthélabo. L'impact macro-économique du groupe, incluant ses activités de recherche, de production et de commercialisation sur le marché domestique et pour l'exportation a été quantifié et comparé à celui d'une structure qui ne ferait qu'assurer la commercialisation sur le marché domestique d'un même chiffre d'affaires pour des produits qui seraient

<b>AVENTIS : Les chiffres-clés 2003</b> <i>Source : Rapport annuel 2003</i>	
CA Monde (pharma et autre) : 16,791 (milliards d'euros)	
<b>Dont France : 2,187 (13%)</b>	
Recherche et Développement Monde : 2,863 (milliards d'euros)	
<b>Dont France : 0,765 (26%)</b>	
Interne : 0,430	Sous-traitée : 0,335
Personnel total (médicaments et vaccins) : 68 798 ETP	
<b>Dont France : 13 437 (17,8%)</b>	

entièrement fabriqués et développés à l'étranger.

Le groupe Aventis-Pharma, qui comprenait 17 entités juridiques principales, se situait en 2003 [7] parmi les 6 premières entreprises pharmaceutiques mondiales avec un chiffre d'affaires total de 16,8 milliards d'euros (médicaments de prescription, vaccins humains, et santé animale) et l'emploi de 69 000 salariés environ dans le monde.

En France, 13 000 collaborateurs travaillaient pour le groupe en 2003 (hors activités vaccins). Le chiffre d'affaires était de 4,8 milliards d'euros, dont 2,08 milliards de ventes de produits pharmaceutiques à usage humain sur le marché domestique.

Dans cette étude, nous avons inclus toutes les entreprises du groupe intervenant dans le domaine du médicament en France mais exclu, pour des raisons pratiques d'accessibilité aux données comptables, les entités Aventis-Pasteur MSD spécialisées dans les vaccins.

Ces entités juridiques interviennent dans des activités diversifiées allant de la Recherche & Développement jusqu'à la commercialisation. L'activité de production de principes actifs était très fortement représentée en France puisqu'elle équivalait à 60 % de la production de principes actifs du groupe au niveau mondial. Cette dernière n'apparaît généralement pas dans les statistiques relatives à l'industrie pharmaceutique qui se limitent à la production et à la distribution de produits finis à usage humain car elle est incorporée au secteur de la chimie.

L'activité de Recherche-Développement du groupe Aventis représentait 22,5 % de l'activité de R&D des entreprises du médicament en France [8]. Elle portait non seulement sur la recherche pharmaceutique mais également sur les procédés de production. Une proportion de 44 % du budget de la R&D française d'Aventis correspond à de la sous-traitance. La recherche réalisée en interne s'opère dans le cadre d'un groupement d'intérêt économique.

L'activité de production de principes actifs se situe sur les sites d'Elbeuf, de Ploërmel, de Vertolaye, de Neuville-sur-Saône, de Romainville et de Vitry-sur-Seine, et celle de production de médicaments (formulation et conditionnement) à Lisieux, Compiègne, Le Trait et Maisons-Alfort.

## Des tableaux

### « entrées-sorties »

Les études d'impact économique ont pour objet de mesurer, dans le cas présent à environnement économique constant (court terme), la contribution à l'activité économique d'un pays (ou d'une région) d'une activité particulière existante ou à venir. Les mesures d'impact économique sont exprimées notamment en termes de niveau de production, de valeur ajoutée ou d'emploi. Si l'on s'intéresse à une activité particulière, ici un groupe d'entreprises, on considère que celui-ci génère une série de flux successifs de biens et services avec leur traduction monétaire en termes de dépenses et de revenus. Ces flux peuvent être saisis à travers diffé-

rents circuits. Tout d'abord, on peut distinguer celui des achats et consommations intermédiaires : le groupe effectue des achats auprès d'autres entreprises situées sur le territoire national qui se fournissent à leur tour auprès d'autres entreprises et ceci à l'infini. De même, on peut isoler un circuit de l'investissement. Ensuite, le groupe verse des salaires à ses employés qui en consomment une partie, impliquant ainsi une production de biens de consommation et de nouvelles dépenses en chaîne. Dans ces circuits, il existe bien sûr ce qu'on appellera des « fuites ». Par exemple, l'achat de biens intermédiaires hors du pays n'a pas d'effet sur l'activité économique nationale. De même, l'épargne des ménages ne profite pas aux entreprises à court terme.

Les applications empiriques des études d'impact économique ont commencé avec la publication en 1936 par Leontief des matrices *Input-Output* pour les États-Unis. Celles-ci fournissent un résumé quantifié des flux d'échange entre les différents secteurs économiques d'une entité géographique. Ainsi, les matrices *Input-Output* (ou tableaux entrées-sorties) indiquent quels sont les achats engendrés par une dépense dans le secteur donné et quels autres secteurs en bénéficient.

Les études d'impact économique aboutissent au calcul d'une série de coefficients dits « multiplicateurs » qui mesurent le ratio entre l'effet direct de l'activité de l'entreprise et l'impact économique total en termes par exemple de revenu ou d'emploi.

En France, nous ne disposons pas de matrices *input-output* suffisamment détaillées pour analyser l'impact des activités de recherche, de production et de distribution de l'industrie pharmaceutique.

La méthode adoptée a donc consisté à utiliser les comptes de résultats détaillés des entités du groupe Aventis-Pharma France. Pour satisfaire ses obligations fiscales et légales, le groupe Aventis dispose d'une comptabilité par entité juridique, ainsi que d'une comptabilité consolidée au niveau mondial. Mais aucune comptabilité consolidée au niveau de la France n'est disponible. Nous avons donc dû réaliser un exerci-

ce complexe de consolidation des flux intra-groupe France, intra-groupe hors France et hors groupe pour chacune des entités juridiques impliquées dans les activités suivantes : recherche, production de principes actifs, production de médicaments et commercialisation. Une présentation simplifiée de ces principaux flux pour l'année 2002 est fournie dans la figure 1. La figure 2 représente les flux correspondants pour une structure qui ne ferait qu'assurer la commercialisation sur le marché domestique d'une même production qui serait entièrement réalisée et développée à l'étranger.

Nous avons, dans un premier temps, ventilé par secteurs d'activité (nomenclature NAF 700 [9]) les consommations intermédiaires du groupe Aventis ramené à son périmètre français dans sa configuration de 2003 et obtenu ainsi une matrice *input-output* spécifique. Nous avons également utilisé la structure des dépenses [10, 11] par secteur agrégé (nomenclature NES 16 [12]) pour construire des matrices de production et de consommation notamment pour les effets indirects de rang supérieur à 2. La base de données ALISSE de l'INSEE [13] a fourni les ratios spécifiques à chaque secteur d'activité pour l'année

2001 (chiffre d'affaires par tête, salaires du secteur/CA du secteur, charges sociales du secteur/CA du secteur, Impôts et taxes/ CA du secteur...).

## Effets directs, indirects, induits...

La figure 3 visualise les principaux impacts mesurés. L'effet direct correspond à une simple description des caractéristiques du groupe Aventis dans l'économie nationale sur la base des données de chiffre d'affaires, d'investissement, sur les emplois mobilisés, les salaires distribués, les recettes fiscales et sociales perçues par l'Etat et les organismes sociaux. Ces données peuvent être mises en perspective, par exemple, soit par rapport à l'ensemble du secteur pharmaceutique français, soit par rapport à l'ensemble de l'économie française selon la question posée.

Cependant, cette appréciation demeure très restrictive. Le groupe pharmaceutique réalise des échanges avec des entreprises nationales auprès desquelles il s'approvisionne pour ses consommations intermédiaires. Ces fournisseurs font à leur tour appel à d'autres fournisseurs etc. Cette premiè-

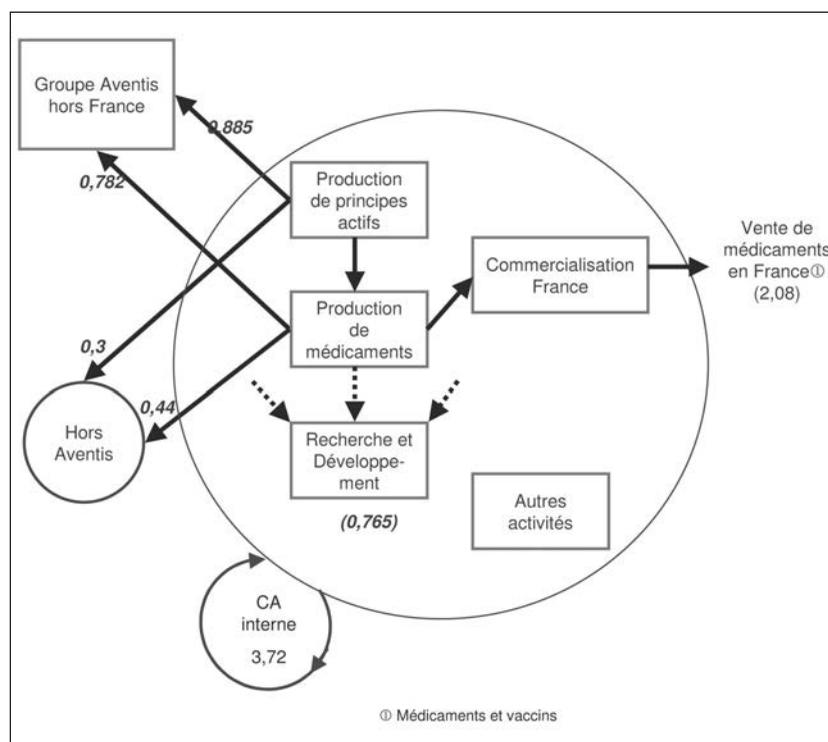


Fig. 1. - Le groupe Aventis France (2002).

Valeurs en milliards d'euros

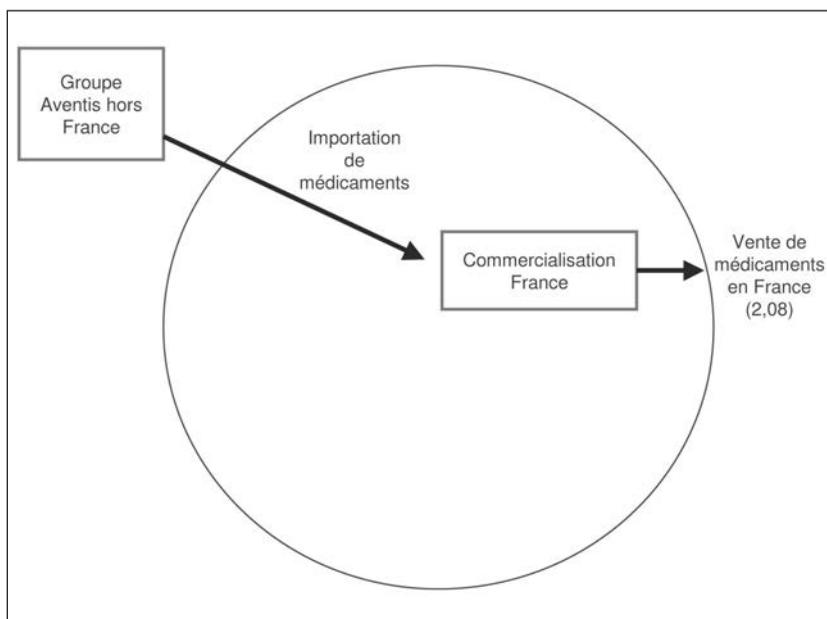


Fig. 2. - Le groupe Aventis France réduit à ses unités de commercialisation.

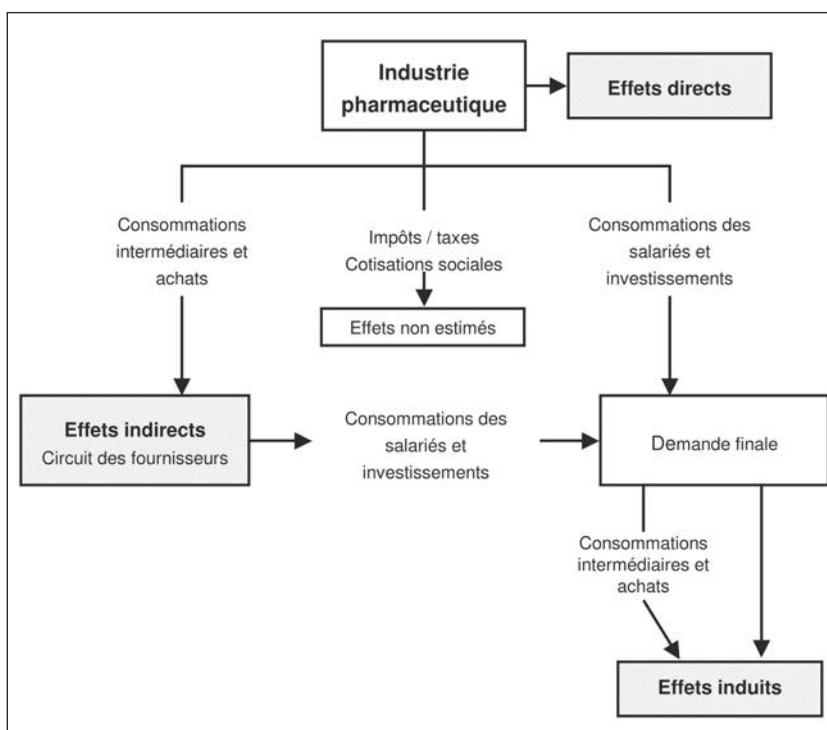


Fig. 3.

re série d'effets en chaîne est qualifiée d'effets indirects (voir la figure 3). En outre, par les revenus distribués aux salariés et par les investissements mis en œuvre, l'activité propre et celle induite chez la chaîne de fournisseurs contribuent à la demande finale. La production répondant à cette demande mobilise à nouveau des consommations intermédiaires et a un impact sur

l'activité des fournisseurs des biens de production et de consommation finale au premier rang et des effets en chaîne sur les fournisseurs des fournisseurs. Ce sont les effets induits par la demande finale.

L'effet total est la somme des effets directs, indirects et induits. L'effet multiplicateur correspond au rapport des effets indirects et induits à l'effet direct.

Une des limites de l'étude réalisée tient au fait que les effets indirects et induits des impôts, taxes et cotisations sociales n'ont pas été estimés pour des raisons de simplification. En outre, la consommation des ménages a été estimée à partir d'une propension à consommer appliquée au salaires nets et non au revenu disponible incluant les prestations sociales. Elle exclut la consommation des ménages salariés des administrations. De la même façon, les investissements réalisés par les administrations n'ont pas été pris en compte. Par ailleurs, ont été négligés dans les recettes de l'Etat, l'impôt sur le revenu des salariés et la TVA collectée et dans celles des organismes de sécurité sociale la CSG et la CRDS. Cette sous-estimation des impacts est compensée en partie par le fait que l'on a considéré que la totalité de la demande finale (consommation des ménages et investissements) s'adressait à des entreprises nationales, sans tenir compte des importations.

Enfin, cette étude se limite aux effets de court terme. Ainsi, les effets à long terme de la recherche et développement dans le domaine pharmaceutique sur le reste de l'économie n'ont pas été analysés. Ils permettent cependant le développement d'un réseau de compétences et de savoir-faire indispensable (effet pipe line : la recherche est forte consommatrice de recherche) [14]. Ce « multiplicateur de recherche » explique une grande part de l'avance technologique des Etats Unis par rapport à l'Europe.

### Les effets multiplicateurs des activités de recherche

Dans sa configuration de 2003, le groupe Aventis représentait en France un chiffre d'affaires direct (ventes de médicaments en France et solde de la balance des échanges extérieurs) de 4,05 milliards d'euros et générait un chiffre d'affaires sur le reste de l'économie par effets indirects et effets induits de 7,4 milliards d'euros, soit un effet multiplicateur de 1,8. L'effet multiplicateur sur l'emploi est encore supérieur avec, au-delà des 13 000 emplois présents directement dans le groupe, près de 40 000 autres emplois

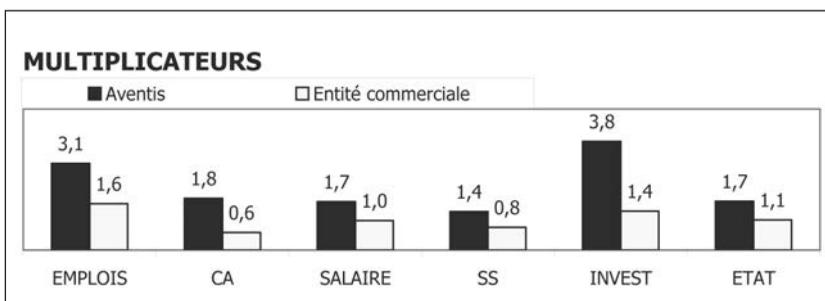


Fig. 4. - Comparaison des effets multiplicateurs du groupe Aventis-Pharma France versus le groupe réduit à ses seules entités commerciales.

TABLEAU I  
Comparaison des effets économiques directs, indirects et induits du groupe Aventis-Pharma France 2003 versus les seules entités commerciales (ETP ou milliard d'euros)

AVENTIS FRANCE	EMPLOIS	CHIFFRE D'AFFAIRES	INVESTISSEMENTS	SALAIRES BRUTS	CHARGES SOCIALES PATRONALES	IMPOTS ET TAXES
Effets directs (1)	13 000	4, 046	0,177	0,602	0,318	0,189
Effets indirects	25 100	4, 580	0,391	0,660	0,278	0,204
Effets induits	14 830	2, 834	0,291	0,372	0,157	0,123
Sous-total effets (2)	39 930	7, 413	0,682	1,032	0,435	0,327
Multiplicateur (1)/(2)	3,1	1,8	3,8	1,7	1,4	1,7
ENTITE COMMERCIALE SEULE	EMPLOIS	CHIFFRE D'AFFAIRES	INVESTISSEMENTS	SALAIRES BRUTS	CHARGES SOCIALES PATRONALES	IMPOTS ET TAXES
Effets directs	4 310	2, 046	0,0885	0,169	0,092	0,053
Effets indirects	3 520	0,610	0,054	0,086	0,036	0,027
Effets induits	3 570	0,666	0,068	0,090	0,038	0,029
Total effets	7 090	1, 276	0,122	1,76	0,074	0,056
Multiplicateur	1,6	0,6	1,4	1,0	0,8	1,1

TABLEAU II  
Conséquences pour Aventis-France et l'économie française de la délocalisation des activités de production et de R&D du groupe (ETP ou milliard euros)

TYPES D'EFFETS	EMPLOIS	CHIFFRE D'AFFAIRES	INVESTISSEMENTS	SALAIRES BRUTS	CHARGES SOCIALES PATRONALES	IMPOTS ET TAXES
Effets directs sur Aventis-Pharma France	- 8 700	- 2	- 0,0885	- 0,433	- 0,227	- 0,136
Effets indirects et induits sur l'économie française	- 32 830	- 6,14	- 0,559	- 0,855	- 0,361	- 0,271
Effet total	- 41 530	- 8,14	- 0,648	- 1,289	- 0,588	- 0,407

mobilisés dans le reste de l'économie française (voir le tableau I).

La délocalisation des activités de production et de recherche représenterait a minima une perte pour l'ensemble de l'économie française de 8 milliards d'euros en chiffre d'affaires, de 41 500

emplois (soit 0,17 % des actifs occupés français en 2002) et de plus de 1,2 milliards de recettes fiscales et sociales (si l'on inclut des cotisations sociales à la charge des salariés).

Ces conséquences résultent du cumul de deux types de mécanismes : d'une

part, l'effet direct sur le groupe Aventis-Pharma France en termes de pertes d'emplois et d'activité, d'autre part le moindre effet multiplicateur sur l'économie des seules activités commerciales, et ce, quel que soit l'indicateur considéré (voir la figure 4). Ainsi, un euro de chiffre d'affaires du groupe Aventis dans sa configuration de 2003 générerait 1,8 euros de chiffre d'affaires supplémentaire dans l'économie française, contre seulement 0,6 € dans la configuration hypothétique où les activités de recherche et de production du groupe seraient délocalisées.

Cette étude confirme l'enjeu stratégique que constitue pour un pays comme la France le maintien, sinon le développement de la présence sur son territoire des activités de recherche et de production liées à l'industrie du médicament. Il est donc urgent de mettre en œuvre les récentes propositions destinées à renforcer l'attractivité de la France pour cette industrie [4, 5].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEEM. L'essentiel : le médicament dans la santé et l'économie, Paris 2004. [http://www.leem.org/publications/lessentiel2003-FR\\_BD\\_02.pdf](http://www.leem.org/publications/lessentiel2003-FR_BD_02.pdf)
- [2] LOUE JF, MOREAU A, REMONT S, WEINMANN N. la santé de l'industrie pharmaceutique française. Le 4 pages des statistiques industrielles n°157, SESSI, Février 2002
- [3] GUANNEL B, MOREAU A, PLATEAU C, VIATTE R. L'industrie pharmaceutique sur les chemins difficiles de l'internationalisation. Le 4 pages des statistiques industrielles n°174, SESSI, Avril 2003
- [4] MARMOT J. Rapport sur l'attractivité de la France pour les industries des biens de santé. 12 mai 2004
- [5] MASSON A. PHARMA France 2004. S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante. Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie.
- [6] DeVol R, Wong P, Bedroussian A, Wallace L et al. Biopharmaceutical Industry Contributions to State and US Economies, Milken Institute, Octobre 2004
- [7] Aventis. Rapport annuel 2003. [http://www.aventis.com/main/order\\_center/download/Short-Aventis\\_GB\\_03\\_E.pdf](http://www.aventis.com/main/order_center/download/Short-Aventis_GB_03_E.pdf)
- [8] LEEM. Les entreprises du médicament. La recherche avance, la vie progresse. [http://www.leem.org/actualite/pres\\_inst.pdf](http://www.leem.org/actualite/pres_inst.pdf)
- [9] INSEE. Nomenclature NAF 700. [http://www.insee.fr/fr/nom\\_def\\_met/nomenclatures/naf1993/html/LST-700.HTM](http://www.insee.fr/fr/nom_def_met/nomenclatures/naf1993/html/LST-700.HTM)
- [10] INSEE. Valeurs ajoutées par branche en volume. [http://www.insee.fr/fr/indicateur/cnat\\_annu/Series/t\\_1201\\_25\\_4.htm](http://www.insee.fr/fr/indicateur/cnat_annu/Series/t_1201_25_4.htm)
- [11] INSEE. Dépense de consommation finale des ménages en volume [http://www.insee.fr/fr/indicateur/cnat\\_annu/Series/t\\_1302\\_25\\_4.htm](http://www.insee.fr/fr/indicateur/cnat_annu/Series/t_1302_25_4.htm)
- [12] INSEE. Nomenclature NES 16. [http://www.insee.fr/fr/nom\\_def\\_met/nomenclatures/nas/pages/nas.htm](http://www.insee.fr/fr/nom_def_met/nomenclatures/nas/pages/nas.htm)
- [13] INSEE. Base de données ALISSE. <http://www.alisse.insee.fr/SelectionAS.jsp?item=PFSA>

# Rattraper notre retard en biotechnologies

**L'Europe souffre d'un retard important dans le secteur stratégique des biotechnologies. Loin derrière les Etats-Unis, elle pourrait passer derrière la Chine si elle ne remédie pas à une sous-alimentation financière chronique, explicable notamment par la faiblesse du capital risque, l'absence d'un marché boursier européen pour les valeurs technologiques de croissance et les faibles niveaux d'excellence et de productivité de la recherche. Il est cependant encore temps pour la France et l'Europe de revenir en bonne place dans la course grâce à des réformes structurelles à fort impact.**

**par Philippe Pouletty,  
Président de France Biotech  
et du Conseil stratégique  
de l'innovation**

**P**armi les hautes technologies, les biotechnologies constituent un secteur stratégique - d'un point de vue économique et social - à l'échelon international : plus de 50 % des nouveaux médicaments en sont désor-

mais issus, notamment les plus innovants (par exemple insuline, hormone de croissance, facteurs de croissance recombinants, vaccins, anticorps monoclonaux pour le traitement des cancers, de maladies inflammatoires et infectieuses, thérapies cellulaires, bio-prothèses, nouvelles méthodes de diagnostic...). Près de 250 millions de malades dans le monde en bénéficient déjà.

## Une sous-alimentation financière chronique en Europe

Les PME de biotechnologies (plus de 3000 dans le monde, dont une majorité aux Etats-Unis) assurent le renouvellement du portefeuille de produits de l'industrie pharmaceutique mondiale, tout en contribuant à la création de valeur et d'emplois. Ce secteur serait déjà à l'origine de la création de près d'un demi million d'emplois dans l'économie américaine. Les ventes de médicaments biotechnologiques représentaient en 2003 plus de 10 % du total des ventes réalisées par l'industrie pharmaceutique mondiale, mais 40 % des nouveaux médicaments agréés cette année là par la FDA étaient issus des biotechnologies.

Une des caractéristiques de ce secteur est la longueur des cycles de développement des produits et l'importance des investissements nécessaires pour atteindre la rentabilité : il faut de 12 à 15 ans pour développer un nouveau médicament et de l'ordre de 300 à 700 millions de dollars d'investissement. De fait, moins d'une centaine d'entreprises de biotechnologies dans le monde ont atteint la rentabilité ! Le cycle de vie d'une entreprise typique est donc calqué sur celui du médicament : entre la découverte académique qui va motiver

le projet d'entreprise, la conclusion d'un accord de licence exclusive avec la *start-up*, les 3 à 4 levées de fonds successives auprès d'investisseurs en capital-risque (qui apporteront entre 50 et 100 millions de dollars), la conclusion d'accords de collaboration avec quelques laboratoires pharmaceutiques, l'introduction en bourse et les levées de fonds secondaires sur le marché boursier (entre 50 et 200 millions de dollars) ou la cession de l'entreprise, et enfin la mise sur le marché du premier médicament de la société, il se sera écoulé entre 10 et 15 ans.

Ce secteur draine 25 % à 35 % de tous les investissements (venture capital, levées en bourse) en hautes technologies au plan international. Mais l'Europe souffre d'un retard important. En 2003, le ratio Europe / Etats-Unis des investissements (venture capital et levées en bourse) dans les entreprises de biotechnologies n'était que de 16 %, et la capitalisation totale du secteur en Europe ne représentait que 22 % de la capitalisation des entreprises américaines. La France n'est que troisième en Europe derrière le Royaume Uni et l'Allemagne.

D'autres indicateurs (emploi, nombre d'entreprises, investissements dans le secteur, prise de brevets et médicaments mis sur le marché...) reflètent cette sous-alimentation financière chronique, explicable notamment par la faiblesse du capital risque, l'absence d'un marché boursier européen pour les valeurs technologiques de croissance, le faible niveau d'excellence et la faible productivité de la recherche universitaire française. Cette situation pourrait faire passer l'Europe, non seulement loin derrière les Etats-Unis, mais encore derrière la Chine, dont les élites formées aux Etats-Unis sont aujourd'hui rapatriées et contribuent à un effort de rattrapage sans équivalent.

Il est cependant encore temps pour la France et l'Europe de revenir en bonne place dans la course, notamment avec quelques réformes structurelles à fort impact, en évitant les mesurottes ou le saupoudrage.

## Des facteurs de succès bien identifiés

Il est aisé d'identifier les facteurs qui ont permis l'essor fulgurant des biotechnologies aux Etats-Unis en 25 ans et de constater que les « *clusters* » de biotechnologies se sont développés autour d'un tout petit nombre de pôles d'excellence académiques. Les 350 sociétés de biotechnologies implantées dans la Silicon Valley se sont développées autour de Stanford University, Berkeley University et de l'Université de Californie San Francisco, véritables « usines » à recherche fondamentale et à Prix Nobel (7 en médecine et chimie), et ont drainé 4 milliards de dollars US d'investissements en moins de 10 ans. On observe la même concentration de matière grise et d'investissements en deux ou trois autres lieux, tels Boston (280 entreprises, 2,6 milliards de dollars US depuis 1995 autour de Harvard et du MIT, 12 Nobel de médecine et de chimie en 30 ans) ou San Diego (181 entreprises, 2,1 milliards de dollars US d'investissement autour du Scripps et du Salk Institute et de l'Université de Californie San Diego, 4 prix Nobels...). Une étude récente de France Biotech et du CSI comparant 27 universités et organismes de recherche américains et européens selon un index d'excellence bibliométrique démontre la suprématie de quelques universités américaines, la bonne position britannique et allemande, et le rang modeste français. Cette grave situation de la recherche académique française en sciences de la vie (pas de prix Nobel depuis 25 ans !) est aussi reflétée par une étude récente pour le gouvernement flamand et par les chiffres 2004 de l'OST.

Ces *start-up* américaines de biotechnologies, soutenues par une recherche académique excellente et très compétitive, ont bénéficié d'une chaîne de financement extrêmement performante, avec des acteurs aguerris : *business*

*angels*, fonds de capital risque alimentés par les fonds de pension, analystes et banques d'affaires les accompagnant dans leur introduction en bourse.

L'excellence de la recherche, le Nasdaq et sa chaîne de financement d'amont, ont ainsi permis d'installer durablement la suprématie des entreprises américaines dans ce secteur.

## Dynamiser la recherche académique via l'ANR

La France et l'Europe ont de solides atouts. Il faut dynamiser la recherche académique, promouvoir un petit nombre de pôles d'excellence public-privé, attirer les investisseurs et drainer l'épargne dans les PME innovantes, favoriser un relais boursier pour les entreprises les plus prometteuses, nourrir l'avenir avec quelques grands projets de recherche franco-européens.

Pour faire levier sur la recherche privée, il faut dynamiser la recherche publique (fondamentale et finalisée) notamment dans les secteurs émergents stratégiques grâce à une grande agence de moyens, l'Agence nationale pour la recherche. Les laboratoires universitaires américains bénéficient, par exemple en recherche biomédicale, de moyens financiers trois fois supérieurs aux laboratoires français, à PIB corrigé. 3 % du PIB en dépenses de R&D - la promesse de tous les pays européens - implique, en 2010, 20 à 25 milliards d'euros de dépenses annuelles supplémentaires, par rapport aux 35 milliards d'euros actuels ! Environ 40 % des 20 à 25 milliards doivent financer les laboratoires publics. La recherche privée (capital risque, capital développement, PME technologiques, grands groupes) se concentre en effet autour des pôles d'excellence académique et fait désormais ses choix au plan mondial : par exemple, le transfert récent des centres de recherche de Novartis, Pfizer, Aventis de l'Europe vers les Etats-Unis, la concentration du capital risque dans la Silicon Valley, les investissements majeurs en Chine...

Il faut dynamiser la recherche publique en misant sur l'élitisme (l'excellence) et en attribuant des moyens supplémentaires importants (au moins 10 milliards

d'euros d'ici 2010, financés par exemple sur recettes de privatisation de grands groupes technologiques) focalisés sur « les meilleurs chercheurs et les meilleurs projets » via l'Agence nationale pour la recherche (ANR), annoncée par le Gouvernement, et que le Conseil stratégique de l'innovation avait recommandé au Premier ministre en 2003 (« Fondation nationale de recherche »).

Cette agence de moyens (évaluation et financement; fondation d'utilité publique) devrait fournir des moyens complémentaires à ceux des EPST, EPIC, universités et instituts de recherche en finançant la recherche fondamentale et la recherche finalisée uniquement sur projets proposés par des chercheurs (projets de 3 à 5 ans, de 500 000 euros à 5 millions d'euros par projet) sur la base d'une évaluation internationale de la qualité scientifique du projet par des pairs. Elle devrait gérer les 3 milliards d'euros promis de 2004 à 2007. De nombreux pays appliquent avec succès ce mode de financement par projet avec des agences de moyens (Etats-Unis, Royaume-Uni, Irlande, Canada, Suisse...), alors que le financement par « organismes sclérosés » conduit à entretenir une certaine médiocrité et freine l'émergence des meilleurs chercheurs et des meilleurs projets. L'ANR favorisera l'émulation et la concurrence entre laboratoires des EPST, EPIC, universités et l'émergence de pôles d'excellence et attirera les jeunes chercheurs et les chercheurs brillants de l'étranger.

L'ANR doit focaliser ses efforts en recherche biomédicale et en nanosciences qui sont les secteurs stratégiques sous-financés. Un conseil international fondateur de l'ANR pourrait être très vite constitué avec les patrons de la NSF, du NIH, du Wellcome Trust, du Fonds suisse pour la science, de prix Nobel... afin de guider la définition des « bonnes pratiques internationales » pour l'ANR. L'ANR devrait être dirigée par un président gestionnaire chargé de mettre en place les bonnes pratiques, par un président du Conseil scientifique de réputation mondiale (de préférence un Français de l'étranger, voire un Européen non français) qui saura résister aux multiples

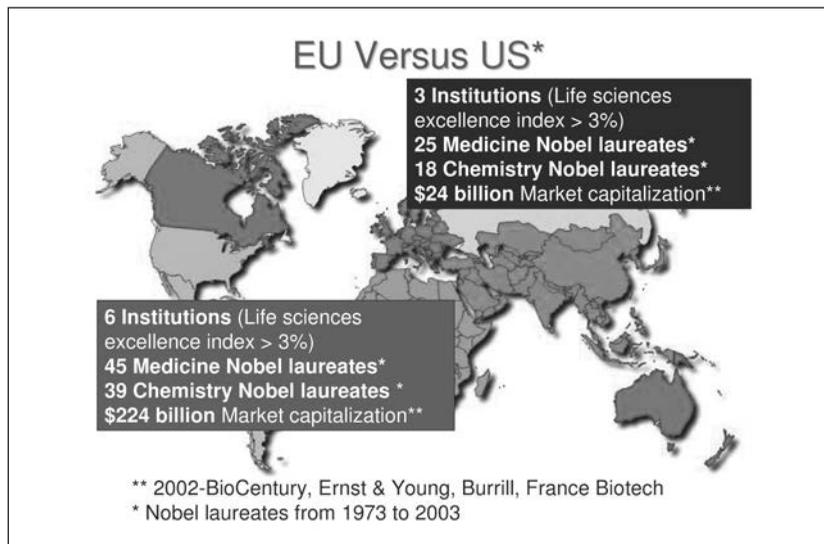
pressions endogames... La Caisse des Dépôts pourrait être le gestionnaire administratif des fonds afin d'alléger la structure de l'ANR. De multiples pressions s'exercent de la part des organismes de recherche pour éviter que l'ANR soit une véritable agence de moyens. L'évident conflit d'intérêt entre la réalisation de la recherche et l'évaluation de la recherche doit pousser le gouvernement à faire les bons choix, les bonnes pratiques de l'ANR pouvant s'inspirer des nombreux exemples réussis d'agences de moyens en Europe et aux Etats-Unis.

### Promouvoir un petit nombre de pôles d'excellence

Nous proposons une démarche pragmatique pour sélectionner et réaliser des pôles d'excellence.

Il s'agit tout d'abord de réaliser une cartographie des pôles d'excellence existants, secteur technologique par secteur technologique, basée sur la bibliométrie scientifique, la qualité du Centre hospitalier régional (pour les biotechnologies), la densité des aides Anvar, la performance économique des incubateurs, la densité de brevets, le volume des investissements en capital risque et, enfin, la densité du tissu industriel et technologique.

Il est nécessaire, ensuite, de renforcer les deux ou trois meilleurs sites existants afin d'atteindre la masse critique scientifique, financière et industrielle. Il nous faut construire quelques bâtiments de laboratoires ultramodernes sur ces sites (financés par la Région, des promoteurs privés ou la Caisse des Dépôts) ; transférer, après sélection sur la base de critères d'excellence, plusieurs dizaines d'unités de recherche INSERM, CNRS et CEA et de recherche clinique ainsi qu'une ou plusieurs grandes écoles ; instituer des incitations fiscales fortes dans un périmètre géographique limité (20 Km) autour de ces bâtiments, en étendant par exemple le statut de jeune entreprise innovante à des entreprises innovantes de plus de 8 ans et à des filiales de sociétés étrangères ; fournir aux universités impliquées dans ces pôles d'excellence des



Comparaison de l'excellence de la recherche aux Etats-Unis et en Europe.

capacités d'embaucher des personnels français et étrangers au prix du marché international, hors grille de salaire de la fonction publique ; enfin, publier tous les ans les paramètres d'excellence scientifique et économique pour chaque pôle.

Par exemple, pour la région parisienne, un pôle de biotechnologies à Palaiseau / Saclay (près de l'Ecole polytechnique et du CEA) serait souhaitable. Dans le Sud-Est, un pôle de bio-nanotechnologie à Grenoble serait logique.

Pour ce qui concerne le statut de la jeune entreprise innovante, permettant d'attirer les investisseurs français et étrangers dans les PME innovantes, que nous avons proposé au Président de la République en 2002, il est effectif depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et est envié à l'étranger. Plus de 750 entreprises bénéficient déjà de ce statut qui leur permet d'investir plus en recherche et développement et de créer plus d'emplois. Pendant 8 ans, les PME qui consacrent au moins 15 % de leurs dépenses à la recherche et développement sont exonérées de charges patronales, d'impôt sur les bénéfices et de taxes locales, et leurs actionnaires sont exonérés d'impôt sur les plus-values. Ce statut fait de la France le pays le plus attractif dans le monde au plan fiscal. Une exonération de l'ISF, espérée en 2005, rendra la « JEI » encore plus efficace. Déjà, les exemples d'entreprises créées grâce au statut JEI ou qui ont choisi la France plutôt que l'étranger abondent.

### Le rôle de l'assurance-vie et des nouveaux fonds de retraites

L'engagement récent des assureurs en faveur du capital investissement est une étape importante : d'ici 2007, six milliards d'euros supplémentaires au financement en capital des PME à fort potentiel de croissance, notamment des entreprises innovantes. Cet engagement fort, conforme à nos propositions au gouvernement, sera bénéfique aux entreprises, à l'emploi, à la recherche scientifique et à la croissance. Cette décision de la Fédération française des sociétés d'assurance devrait se traduire, dès 2005, par au moins un milliard d'euros investis par les fonds d'assurance vie soit dans des fonds d'investissement spécialisés de capital risque et de capital développement, soit directement dans des PME, avec une montée en puissance en 2006, 2007 et les années suivantes. Un contrôle annuel de ces investissements par la nouvelle Agence de contrôle des assurances présidée par l'ancien président de l'ANVAR permettra de confirmer l'engagement de l'assurance vie au service de notre économie. Si ces six milliards d'euros ne représentent qu'une fraction modeste des montants de l'assurance-vie - 800 milliards d'euros de stock et plus de 80 milliards de collecte annuelle - ils constitueront cependant une source majeure de capital et d'investissement pour les entreprises.

Après cette première étape, on peut espérer que les niveaux d'investissement de l'épargne française dans les PME se rapprocheront en quelques années des niveaux anglo-saxons. Le financement est en effet aujourd'hui un problème majeur pour les PME françaises de biotechnologies et les autres PME innovantes, et ce à tous les stades de leur développement, depuis la création jusqu'au développement à l'international. Cette problématique récurrente a été aggravée par la conjoncture économique, et ne va pas s'améliorer avec, notamment, les nouveaux ratios prudentiels annoncés par les Accords de Bâle II, qui inciteront les banques à se désengager du métier d'investisseur en capital. Les relais de financement qu'offrent les groupes d'assurance grâce aux produits d'assurance-vie et d'épargne retraite sont particulièrement intéressants, puisque ceux-ci ne sont pas soumis aux ratios prudentiels bancaires et vont bénéficier d'un important afflux de capitaux avec l'essor des plans d'épargne retraite populaire (PERP) et autres plans de retraite, en plus des produits d'assurance-vie traditionnellement très populaires. Deuxième produit financier détenu par les Français, l'assurance-vie est dans le portefeuille d'investissement de plus d'une personne sur quatre (26,5 % en mai 2003). En 2004, l'encours approche 1000 milliards d'euros. Diriger, à avantage fiscal équivalent, ne serait-ce qu'une petite partie de cette épargne vers les entreprises de croissance, notamment innovantes, constitue donc une contribution décisive à l'accroissement des disponibilités en fonds propres qui leur font particulièrement défaut ces temps-ci. Dans le même esprit, la loi Fillon offre de nouvelles opportunités de constitution volontaire d'une épargne retraite complémentaire, dont le plan d'épargne retraite populaire, et une partie de cette épargne devrait s'investir dans les PME innovantes.

En l'absence de relais de financement par les groupes d'assurance et les fonds de retraite, non seulement les PME françaises souffriraient d'une crise de financement, mais il est probable que les investisseurs étrangers, déjà très pré-

sents (entre 60 et 80 % du marché), accéléreraient leur offensive en colonisant le secteur du financement des entreprises non cotées.

## Promouvoir un marché boursier européen des PME de croissance

Un capital investissement plus robuste ne suffira pas et une meilleure santé des marchés boursiers sera indispensable pour permettre aux PME innovantes les plus vaillantes de faire une introduction en bourse et d'offrir une sortie financière aux investisseurs, tout en pérennisant les moyens de leur croissance. Malheureusement, nos marchés boursiers européens sont aujourd'hui fragiles. Sous-tendue par un manque d'appétence des investisseurs institutionnels et privés pour les PME qui tentent une introduction en Bourse, cette fragilité provient en partie du trop faible nombre de PME prometteuses et de leur anémie financière et opérationnelle avant l'introduction en Bourse. Muscler ces PME pendant plusieurs années avec du capital investissement dynamique et professionnel bien financé par l'épargne et l'assurance vie avant une introduction en Bourse est une des clés de l'amélioration des marchés boursiers et d'une croissance économique plus soutenue en France et en Europe. Hormone de croissance dédiée aux PME, le capital investissement, soutenu par la JEI (jeune entreprise innovante), le crédit impôt recherche et les six milliards d'euros issus de l'assurance vie, permettra d'accroître le nombre d'entreprises prometteuses pouvant aborder la Bourse et l'expansion internationale en meilleure posture, avec des produits mieux développés et plus innovants, une équipe de management plus solide et donc un potentiel plus élevé de plus-value pour les épargnants.

Parallèlement à la directive européenne sur le prospectus financier, effective le 1<sup>er</sup> juillet 2005, une initiative favorisant la consolidation des marchés existants (LSE, Euronext, Deutsche Börse) est indispensable à une économie européenne dynamique. Pour attirer les investisseurs français dans les introduc-

tions en Bourse de PME, nous venons de proposer au gouvernement, en commun avec Euronext, le statut de la jeune entreprise cotée (JEC). Dans la continuité du statut de la jeune entreprise innovante, ce statut offrirait des avantages fiscaux aux investisseurs qui prennent des risques : exonération d'impôt sur les plus-values, exonération d'ISF, et exonération de droits de succession, permettant à des « Google » français de voir le jour en évitant le rachat des plus belles PME françaises par des sociétés étrangères, comme cela a été le cas par exemple pour Sofamor, Kelkoo ou Immunotech. Ce statut JEC aurait des résultats rapides et marquants sur les PME, la croissance et la rentabilité du capital investissement.

## Financer deux grands projets de recherche structurants franco-européens

Le génome humain fait déjà partie du passé. La prochaine révolution pourrait être dans le domaine du « médicament intelligent », à la confluence des nanosciences et des thérapies cellulaires. Le médicament de 2025 sera probablement un microimplant capable de « diagnostiquer et de traiter ». Le vieillissement cérébral est un des grands enjeux de notre santé publique et notre société. Comprendre les mécanismes de développement et de vieillissement du cerveau et développer des traitements préventifs et curatifs nous permettant non seulement de « vivre vieux » mais de « bien vivre vieux » est à la portée de la recherche en sciences de la vie du XXI<sup>e</sup> siècle. La France et l'Europe peuvent être leaders dans le médicament intelligent et la prévention du vieillissement cérébral.

En recherche et innovation, nul ne dispose d'une situation acquise. Etre en retard nous offre aujourd'hui l'opportunité de revenir au premier plan mondial en moins de 10 ans, à condition d'un plan cohérent de réformes ambitieuses, structurantes et durable. L'enjeu est de taille : les biotechnologies améliorent la qualité de la vie et la prolongent ! ●

# Du rôle directeur des Etats-Unis sur le marché du médicament

**Les grandes évolutions de la dynamique de l'offre de médicaments dans les pays de l'OCDE ont leur origine aux Etats-Unis. Il s'agit de l'augmentation des coûts et des durées de R&D, du développement du marché des médicaments génériques et de la réduction des délais d'approbation des nouveaux médicaments.**

par **Antoine Masson,**  
*Conseil général des Mines*

Le marché nord-américain (Etats-Unis et Canada) des médicaments est en croissance forte (11 % en 2003) et représente aujourd'hui 49 % du marché mondial, contre 36 % en 1993 (1). Au moment où l'Europe prend conscience de son déficit de compétitivité dans le domaine pharmaceutique, il est important de souligner que c'est aux Etats-Unis, premier marché mondial, qu'au cours des dernières décennies, les grandes évolutions de la dynamique de l'offre de médicaments dans les pays de l'OCDE trouvent leur origine.

## L'augmentation des coûts et des durées de R&D

Selon une étude de l'OCDE (2), c'est l'évolution de la réglementation aux

Etats-Unis qui a contribué à accroître l'utilisation de méthodes scientifiques pour développer des médicaments nouveaux. Après le drame de la thalidomide (3), les procédures d'autorisation de mise sur le marché ont été rendues progressivement plus contraignantes à partir de 1962 (*Kefhauer-Harris Act*), car on ne pouvait plus s'en remettre uniquement à la liberté de choix du consommateur et à sa conscience des risques pour le protéger d'effets potentiels non désirés des médicaments (4). On en est donc arrivé aux Etats-Unis, puis en Europe, à un processus selon lequel il faut commencer par fournir aux autorités sanitaires des données sur l'innocuité chez l'animal et des résultats d'essais cliniques chez l'homme en trois phases, avec chacune un nombre croissant de volontaires testés. Ces phases d'essais sur l'homme durent aujourd'hui au total environ 6 ans.

La durée totale moyenne, aux Etats-Unis, entre le début de la phase de recherche et l'arrivée sur le marché d'un nouveau médicament est passée de 6,7 ans dans les années 70 à 8,5 ans dans les années 80 et à 9,1 ans dans les années 90 (5). Cette durée est aujourd'hui estimée à 12 ou 13 ans par le LEEM (6). Parallèlement, selon l'OCDE, les coûts de R&D ont triplé entre 1962 et 1969, et doublé encore dans les années 1970 (7). Dans les années 80 et 90, les coûts de R&D ont continué à croître, sans que le contexte réglementaire change significativement : Datamonitor (8) estime que le coût moyen (9) de R&D pour une molécule véritablement innovante est passé d'environ 50 M\$ en 1976 à environ 800 M\$ en 2000. Les explications couramment avancées sont la diminution du stock

d'innovations potentielles, l'arrivée de nouvelles techniques (synthèse génétique, biologie moléculaire) et l'augmentation des exigences des autorités sanitaires (comme on l'a vu précédemment). Il a toutefois été constaté que les médicaments les plus importants accèdent au marché plus tôt et ont des coûts de développement moindres (10).

En Europe, les évolutions de la réglementation ont été fortement influencées par le modèle américain, la France s'adaptant plus tardivement (fin des années 70) que le Royaume-Uni ou l'Allemagne. Certains auteurs (11) considèrent que ce retard a eu pour conséquence d'affaiblir le potentiel de R&D de l'industrie française.

**Les évolutions de la réglementation en Europe ont été fortement influencées par le modèle américain**

(1) Source : LEEM, *Le médicament en France, Données 2003*, p. 61.

(2) Jacobzone S., *Pharmaceuticals policies in OECD countries : reconciling social and industrial goals*, OCDE, 2000, p. 17. OCDE, *op. cit.*, p. 17.

(3) La thalidomide fut mise sur le marché en 1957. Elle fut vite prescrite aux femmes enceintes, afin de combattre les symptômes associés à la nausée du matin. Il apparut que ce médicament, ingéré dans le premier trimestre de la grossesse, empêchait le fœtus de se développer correctement. Des milliers d'enfants naquirent avec des malformations congénitales.

(4) Cf. Temin P., *Regulation and the Choice of Prescription Drugs*, *American Economic Review* ; 70(2), 301-05, 1990, cité par OCDE, *op. cit.* ; p. 17.

(5) OCDE, *op. cit.*, p. 18.

(6) Les Entreprises du Médicament (LEEM), *op. cit.*, p. 7.

(7) OCDE, *op. cit.*, p. 18.

(8) Datamonitor, cité par Moreau A ; Rémond S. et Weinmann N., *op. cit.*, p.94.

(9) Il s'agit d'un coût moyen : dans certaines spécialités, les coûts sont moindres.

(10) Dranove D. et Metzler D., *Do Important Drugs Reach The Market Sooner ?*, *RAND Journal of Economics*, 25, 3, automne 1994, pp. 402-423, cité par OCDE, *op. cit.*, p. 18.

(11) Thomas L. G.III, *Industrial Policy and International Competitiveness in the Pharmaceutical Industry*, in R.B. Helms, *Competitive Strategies in the Pharmaceutical Industry*, AEI press, Washington, 1995.

Barral E., *20 ans de résultats de recherche pharmaceutique dans le monde*, Rhône Poulenc Rorer, 1995.

Ces deux auteurs sont cités dans OCDE, *op. cit.*, p. 18.

## Allongement de la durée de protection par le brevet et développement des génériques

D'après l'étude de l'OCDE (12), un autre changement réglementaire majeur s'est produit dans les années 80 aux Etats-Unis. Le nombre croissant de brevets venant à expiration et la diminution du nombre d'années pendant lesquelles la protection était effective (du fait de l'augmentation de la durée de la R&D) ont amené les pouvoirs publics, d'une part, à allonger la durée de protection de la propriété intellectuelle par le brevet et, d'autre part, à favoriser le développement du marché des médicaments génériques, (*Waxman-Hatch Act*, 1984).

En particulier, les fabricants de génériques ont été dispensés de fournir des données sur la sécurité et l'efficacité du produit (13) quand ils déposent un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché avant expiration du brevet du médicament *princeps*. Les dispositions sur l'allongement de la durée de protection par le brevet ont permis aux entreprises innovantes d'avoir des retours initiaux sur investissement plus importants. Parallèlement, le développement des génériques a eu pour conséquence de diminuer leurs revenus à long terme sur leurs médicaments anciens. Selon cette même étude de l'OCDE, dès la fin des années 80, des pays d'Europe avec des prix élevés, tels que l'Allemagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni ont suivi le mouvement. En France, les premières mesures pour favoriser la diffusion des génériques ont été plus tardives : le décret fixant les normes des génériques au répertoire de l'Agence du Médicament date de 1997 et le droit de substitution par le pharmacien d'un générique à un *princeps* est entré en vigueur en 1999.

Et, plus récemment, au niveau européen, la directive du 31 mars 2004 (14) a creusé les mêmes sillons. D'une

part, elle a allongé d'un an de la durée de protection des données pour les essais pré-cliniques et cliniques en cas d'indication thérapeutique nouvelle. Et, parallèlement, elle donne la possibilité, pour un «génériqueur», de déposer, sans fournir les résultats d'essais cliniques ou pré-cliniques, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché huit ans (au lieu de dix ans auparavant) après l'autorisation de mise sur le marché d'un *princeps*.

## Accélération des délais d'approbation

Aux Etats-Unis, juste après les modifications législatives de 1984, la durée moyenne de protection par le brevet d'un nouveau médicament après sa mise sur le marché est passée de 8 à 10 ans (15). Plutôt que d'essayer d'augmenter encore la durée de validité des brevets, on a préféré travailler à l'accélération des délais d'approbation des nouveaux médicaments par la *Food and Drugs Administration* (FDA). Entre 1984 et 1992, le délai moyen a été abaissé à 14 mois (16).

En Europe, il semble que ce processus soit actuellement en cours. Le groupe de travail, dit du G 10, regroupant industriels et institutionnels et mis en place par la Commission européenne à la suite du Symposium sur la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne de décembre 2000, a formulé, dans son rapport daté du 26 février 2002, une recommandation engageant les Etats membres, à réduire les délais d'accès aux marchés (17), pour le bénéfice des patients et des industriels. Parallèlement, en France, les laboratoires industriels de recherche (LIR) puis les acteurs de santé du pôle privé, réunis au sein du mouvement Santé en Action, ont demandé, dans des documents rendus publics début 2002 (18), une réduction des délais entre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'entrée

effective dans le panier de soins, au nom de l'universalité de l'accès aux traitements modernes et de l'innovation.

## Et demain ?

Demain, aux Etats Unis, la question de la régulation des prix médicaments se posera probablement avec force. Actuellement, les prix des médicaments sont libres. Mais la réforme du *Medicare*, système fédéral d'assurance médicale des personnes âgées de plus de 65 ans, adoptée fin 2003, change profondément le paysage. Cette réforme étend, à partir de 2006, les prestations de ce régime au remboursement des médicaments. A l'horizon 2010, c'est 50 % des achats de médicaments qui pourraient être financés par les systèmes publics d'assurance maladie *Medicaid* (régime pour les personnes nécessiteuses) et *Medicare* (19). Peut-on imaginer que le Gouvernement fédéral ne cherchera pas à peser sur les prix pour maîtriser cette importante dépense ?

La France, où des politiques publiques de régulation des dépenses de médicament sont mises en œuvre depuis longtemps, ferait-elle alors, pour une fois, figure de précurseur par rapport aux Etats-Unis ? ●

(12) OCDE, *op. cit.*, p. 22.

(13) Schacht W., *The Hatch-Waxman Act : Legislative Changes in the 108 th Congress Affecting Pharmaceutical Patents*, Congressional Research Service, April 30, 2004.

(14) Directive 2004/83/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

(15) OCDE, *op. cit.*, p. 90.

(16) General Accounting Office, *FDA Drug Approval Review Time Has Decreased in Recent Years*, GAO/PEMD 96-1, 1995, cité par OCDE *op. cit.*, p. 22.

(17) « **Recommandation III** : Respecting national competence, Member States should examine the scope for improving time taken between the granting of a marketing authorisation and pricing and reimbursement decisions in full consistency with Community legislation. To do this with a view to securing greater uniformity and transparency between markets and rapid access of patients to medicines ». *High level Group on Innovation and Provision of medicines - Recommendations for action - G10 Medicines-Report*, Commission Européenne, 7 mai 2002.

(18) - *Médicament et progrès thérapeutique : propositions pour le 21<sup>e</sup> siècle*, Laboratoires Internationaux de Recherche, mars 2002.

- *Projet National pour la Santé*, Santé en Action, 27 mars 2002.

(19) Source : *Revue Santé - Sciences de la vie*, États Unis, Ambassade de France aux États Unis, n° 21, décembre 2003.

## La France vue par la « pharma » américaine : trois questions à Frédéric Champavère, Président de l'Agipharm

L'Agipharm regroupe les principaux laboratoires pharmaceutiques américains implantés en France (1). Ses membres représentent 7,4 % du marché français et 370 Me d'investissements en R&D en 2003. Nous avons rencontré son président, Frédéric Champavère, également président de Janssen-Cilag.

### *Les Américains considèrent-ils que la France est attractive aujourd'hui ?*

Si le marché français reste l'un des tout premiers mondiaux, cela ne suffit malheureusement plus à séduire les investisseurs. Une étude, menée en 2002 (2), a clairement montré que ceux-ci attendaient des améliorations en matière de fiscalité, d'accès au marché et de partenariats avec les pouvoirs publics.

Or, sur le médicament, la France conserve une vision économique à court terme, ignorant les dimensions industrielles et de recherche. Preuve en est le niveau des taxes spécifiques à l'industrie pharmaceutique et le seuil de croissance autorisé (3) irréaliste (1 %), imposé dernièrement pour les trois années à venir.

### *Quels sont les enjeux pour le secteur ?*

Le premier, très actuel, est de voir les investissements captés par d'autres pays tels l'Irlande ou la Suisse qui mènent des politiques attractives ; sans oublier le retard accumulé sur les leaders européens : le Royaume-Uni et l'Allemagne. Ce qui pourrait se traduire, dans le pire des cas, par des délocalisations.

A long terme, c'est l'avenir même de la recherche pharmaceutique française qui est en jeu. Ainsi, les biotechnologies, qui représentent l'avenir des traitements thérapeutiques, impliquent des coûts colossaux de R&D, mais aussi de production. Il faut donc inciter nos industries à réaliser les investissements nécessaires, sans quoi ces espoirs risquent d'être déçus. C'est également le cas pour les nanotechnologies ou encore la pharmacogénomique.

### *Quelles sont les propositions de l'Agipharm ?*

Aux yeux des investisseurs, la fiscalité reste déterminante. Il faut donc alléger les taxes spécifiques pesant sur notre secteur et revoir certains modes de calcul, incompréhensibles vus de l'étranger. Nous proposons notamment de baser la clause de sauvegarde sur le CA et non plus sur la croissance et ce, afin de moins pénaliser l'innovation.

L'accès au marché doit être facilité pour les innovations, en termes de délais comme de prix. Cela passe d'abord par une évaluation transparente avec des critères compréhensibles par tous. Ensuite, il faut

garantir la stabilité des prix, à un niveau européen, idéalement pendant toute la durée du brevet. Par ailleurs, une initiative simple serait d'élargir à l'ensemble des ASMR la procédure accélérée de « dépôt de prix », que tout le monde s'accorde à trouver efficace mais qui n'a aujourd'hui bénéficié qu'à très peu de produits. Selon une étude récemment réalisée par Nextep, le coût de cet élargissement serait très faible pour la collectivité (moins de 70 M€ par an soit à peine 0,35 % des remboursements).

Enfin, les relations entre l'Etat et l'industrie mériteraient d'être renforcées. En termes de partenariats avec les organismes publics, comme l'Inserm, cela permettrait de développer de nouvelles synergies de recherche. Et, l'amélioration de la visibilité conventionnelle serait un signal positif pour les investisseurs.

Nous souhaitons que ces propositions soient discutées rapidement, notamment dans le cadre du Conseil stratégique qui rendra ses conclusions au Premier ministre en mars prochain. Des mesures concrètes devront ensuite être prises afin d'améliorer l'attractivité de la France dans ce secteur crucial, d'abord pour les patients, mais aussi pour l'économie française.

**Propos recueillis par Antoine Masson**

(1) Abbott, Allergan, Amgen, Baxter, Biogen Idec, BMS, Cephalon, Genzyme, Janssen-Cilag, Lilly, MSD&Chibret, Organon, Pfizer, P&G Pharmaceuticals, Schering-Plough, Wyeth.

(2) « Les investissements des laboratoires pharmaceutiques Nord-américains en Europe : quelle place pour la France ? » - Novembre 2002 - Nextep !

(3) Au-delà, la croissance est taxée jusqu'à 70 % par le biais de la Clause de sauvegarde.

# Des politiques publiques efficaces de soutien à l'innovation pharmaceutique : Royaume-Uni et Espagne

**Le Royaume-Uni et l'Espagne ont mis en place, en partenariat avec les industriels, des politiques en faveur de l'industrie pharmaceutique innovante. Ces politiques sont efficaces, si l'on en juge d'après la croissance des dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques dans ces pays. La France peut-elle tirer parti des expériences de ses deux voisins ?**

par **Antoine Masson**,  
Conseil général des Mines

Le Royaume-Uni est le *leader* européen, et de loin, en matière de dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques : 5,1 G€ en 2001 et 5,3 G€ en 2002 (1) (soit environ deux fois le niveau de la France). Il est en deuxième position pour la production (derrière la France), et en troisième position pour le solde commercial et le marché intérieur (2). Parmi les cinq premières sociétés pharmaceutiques mondiales, 2 sont britanniques (3) : GSK et AstraZeneca. En matière d'entreprises de biotechnologies, le Royaume-Uni est aussi au premier rang européen. Dans le domaine pharmaceutique, l'Espagne n'est ni un grand marché

(moins de la moitié du marché français), ni un grand producteur (environ le tiers de la France). Et il n'y a aucune entreprise espagnole parmi les 40 premières sociétés pharmaceutiques mondiales. La R&D des entreprises se situe encore à un niveau modeste : 20 % environ du niveau français, en 2002 (4). Mais le marché est très dynamique (environ 10 % par an de croissance ces dernières années) et la croissance des dépenses de R&D des entreprises est très forte : en moyenne 13 % par an entre 1995 et 2002 (5), contre 4 % par an en moyenne en France pour la même période (6). Comment expliquer ce dynamisme espagnol ? Est-il durable ?

## Le partenariat entre administrations et entreprises, facteur clé du succès britannique

Le succès britannique en pharmacie tient, aux dires de nombreux industriels, à l'environnement *business oriented* et à la qualité de la relation entre le Gouvernement et les industriels du secteur. Cette qualité se manifeste par la création de multiples *task forces* regroupant des représentants de l'Etat et des professions.

La **Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force (PICTF)** a travaillé entre avril 2000 et mars 2001. Co-présidée par le ministre de la Santé et le président d'AstraZeneca, elle a formulé, dans un rapport préfacé par le Premier ministre Tony Blair (7), des propositions pour améliorer la compétitivité britannique en matière de

pharmacie. Ces propositions, au nombre de 69, ont été, pour la plupart, mises en œuvre. Depuis la fin des travaux, les ministres concernés et les présidents des principaux laboratoires pharmaceutiques se retrouvent tous les six mois, afin d'examiner ensemble tous les sujets d'intérêt commun. Et, entre deux réunions, les services de l'administration et les industriels se rencontrent pour faire le point de l'état d'avancement des dossiers. L'intérêt de cette organisation est double : d'une part, les questions relatives à la compétitivité de l'environnement britannique pour l'industrie pharmaceutique sont évoquées régulièrement au niveau de tous les ministres concernés et, d'autre part, les services de l'administration, le sachant, traitent ces questions en priorité. La **Bioscience Innovation and Growth Team (BIGT)** a travaillé entre janvier et novembre 2003, à la demande du secrétaire d'Etat à la Science et à la Technologie et du ministre de la Santé. Sa mission était d'identifier les obstacles affectant la compétitivité du secteur des biosciences au Royaume-Uni et de faire des recommandations. Le groupe de travail était présidé par un *venture capitalist* et constitué de représentants des professions et administrations concernées. Le rapport final,

(1) Source : *European Federation of Pharmaceuticals Industries and Associations (EFPIA)*.

(2) Données 2002 - Source : EFPIA.

(3) Classement 2002 pour les médicaments de prescription, *Scrip Magazine*, février 2004 : n° 2 GSK, n° 4 AstraZeneca.

(4) Source : EFPIA.

(5) Source : Périodique *Farmaindustria*, verano 2003, p. 8.

(6) Source : MJER.

(7) Préface dans laquelle figure la phrase suivante : « A key feature in maintaining the UK's attractiveness will be effective partnership at the highest level between Government and industry ».

intitulé « Bioscience 2015 » (8) et préfacé par Tony Blair, propose en particulier, à partir de l'idée qu'il ne serait pas sage que le système de santé n'ait plus de fournisseurs nationaux, de créer une agence nationale d'essais cliniques, s'appuyant sur les hôpitaux et les instituts de recherche publics et ayant vocation à mener, pour partie, des travaux de collaboration public-privé.

La **Healthcare Industries Task Force (HITF)** a été créée en novembre 2003 et a remis ses conclusions en novembre 2004. Elle était co-présidée par un des sous-secrétaires d'Etat à la Santé et par un industriel. Les ministres ou responsables politiques des ministères concernés en faisaient partie, de même que les principaux dirigeants de l'industrie des dispositifs médicaux. Son mandat était de formuler des propositions pour stimuler la croissance et la performance de l'industrie britannique des dispositifs médicaux, tout en maximisant les bénéfices pour les patients. Comme pour la PICTF, les modalités de travail étaient transparentes : le programme de travail détaillé, les compte rendus des réunions étaient disponibles sur le site Internet du *Department of Health* (9). En bref, au Royaume-Uni, les contacts entre les ministres concernés et les dirigeants industriels de la pharmacie sont organisés de manière telle qu'un travail partenarial en profondeur se fait entre administration et entreprises.

## Le PPRS : 45 années de relations contractuelles

Le **Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)** est l'aboutissement d'un mode de relation contractuel entre l'Etat (*Department of Health*) et l'industrie pharmaceutique pour la régulation des prix des médicaments, qui remonte à la fin des années cinquante. Au départ, il s'agissait d'avantages fiscaux pour les entreprises ayant une activité industrielle au Royaume-Uni. Petit à petit, le système a évolué jusqu'à sa forme actuelle.

Le PPRS est une convention entre la principale organisation professionnelle de la profession (10) et le *Department of Health* (11). Pour une entreprise, l'adhésion à la convention est libre,

mais, dans la pratique, les entreprises adhérentes couvrent la quasi-totalité des ventes au *National Health Service* (NHS). La compréhension du mécanisme et du mode de gestion du PPRS n'est pas facile ; les industriels disent en plaisantant que, chez eux, il faut un an à un nouveau directeur financier pour tout comprendre... Pour les entreprises qui n'adhèrent pas au PPRS, le *Department of Health* (DH) peut, de manière discrétionnaire, fixer les prix ainsi que les reversements qui lui sont faits.

À la date de rédaction de cet article (décembre 2004), la convention en vigueur couvre la période 1999-2004. Le PPRS 1999-2004 couvre les médicaments de marque vendus au NHS, c'est-à-dire environ 80 %, en valeur, des achats de médicaments du NHS (12). Il ne couvre donc ni les médicaments génériques, ni les produits OTC (13). Les médicaments génériques sont régis par le *Statutory Maximum Price Scheme* (2000), qui fixe des prix maximum.

Le mécanisme de base est le suivant (14) :

- les prix pour les nouvelles substances actives sont libres ;
- si le « taux de profit » (*return on capital*) de l'entreprise, déterminé par le DH à partir de données comptables fournies par l'entreprise (15), est supérieur à 29,4 %, l'entreprise doit soit baisser ses prix, soit verser ses profits en excès au DH ; les dépenses de R&D de l'entreprise dans le monde sont déductibles du profit jusqu'à un certain pourcentage des ventes au NHS (16), ce qui donne un avantage aux entreprises ;
- les prix de tous les médicaments de marque, une fois fixés par l'entreprise ou par le DH, ne peuvent être augmentés, sauf si le taux de profit passe en dessous de 8,5 % ;
- pour les produits correspondant à des variations de formulation, de présentation ou de conditionnement de produits existants, les prix ne sont pas libres : ils doivent être notifiés au DH, qui peut s'opposer dans un délai de 3 semaines. Dans la pratique : les entreprises proches du seuil de 29,4 % ajustent leur activité pour rester en dessous de ce seuil, et les dépassements sont rares ; les hausses de prix accordées par le DH

sont de faible impact financier pour le NHS.

Pour les entreprises qui n'ont pas ou peu d'activités de production ou de R&D au Royaume-Uni, il existe des régimes particuliers fonctionnant suivant les mêmes principes. Ces régimes (17) permettent soit de prendre en compte leurs activités de production ou de R&D à l'étranger, soit de remplacer le « taux de profit » par un « taux de retour sur ventes » (*return on sales*).

Par ailleurs, le PPRS 1999-2004 impose une baisse de 4,5 %, au 1<sup>er</sup> octobre 1999, des prix des médicaments couverts par lui. Les entreprises peuvent moduler les baisses de prix en fonction des médicaments, à condition de rester à un taux moyen de 3,5 %.

En novembre 2004, un nouvel accord a été conclu entre l'ABPI et les pouvoirs publics britanniques, pour la période 2005-2010, qui reste, dans son méca-

(8) *Bioscience 2015 - Improving National Health, Increasing National Wealth - A report to Government by the Bioscience Innovation and Growth Team*, November 2003 <http://www.bioindustry.org/bigtreport/>

(9) <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/hitf/> (au 6 décembre 2004).

(10) *The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)*.

(11) associé aux gouvernements d'Écosse, d'Irlande du Nord et du Pays de Galles.

(12) Source : *Pharmaceutical Price Regulation Scheme - Seventh Report to Parliament*, December 2003, p. 1.

(13) OTC : *Over the Counter*. Il s'agit des médicaments accessibles sans ordonnance.

(14) Pour une description détaillée du PPRS 1999-2004, voir Masson A ; *PharmaFrance 2004, S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante*, Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, Conseil Général des Mines, mai 2004, pp. 26-30.

(15) Le taux de profit (t) est le rapport entre le profit « retraité » (P) et le capital « employé » (C), relatifs tous deux aux seuls produits fournis au NHS par l'entreprise :  $t = P/C$ . P et C sont établis tous deux chaque année par le DH à partir des données comptables auditées transmises par les entreprises :  
- C correspond au capital associé à la production, à la R&D et à la fourniture des produits au NHS. La part du capital affectée à l'exportation, calculée au prorata des ventes à l'exportation sur le total des ventes, n'est pas prise en compte.

- P est égal au total des ventes au NHS, duquel on enlève divers coûts et dépenses (coûts de fabrication des produits vendus au NHS, coûts de distribution, dépenses de promotion, dépenses administratives, frais généraux, dépenses de R&D...). Pour chaque entreprise, les coûts et dépenses déductibles du total des ventes au NHS sont établies par le DH à partir de règles soit figurant dans le PPRS (c'est le cas pour les dépenses de promotion, les dépenses de R&D et les coûts des biens importés), soit fixées discrétionnairement (par exemple pour les coûts de distribution, les frais généraux et administratifs).

(16) Jusqu'à 20 % du montant des ventes au NHS, avec un bonus de 0,25 % pour chaque molécule brevetée et dans la limite de 12 molécules (ce qui fait donc un maximum de 23 %).

(17) présentés de manière détaillée dans Masson A ; op. cit.

nisme, identique au précédent. Les principales modifications sont les suivantes :

- baisse de prix supplémentaire de 7 % au 1<sup>er</sup> janvier 2005 (également modulable) ;

- possibilité de déduire davantage de dépenses de R&D pour le calcul du taux de profit pour les grandes entreprises (18) ;

- hausse du seuil bas du taux de profit au dessous duquel l'entreprise peut prétendre à une hausse de prix, qui passe de 8,5 % à 12,6 %.

La compatibilité du PPRS avec le droit européen de la concurrence pose diverses questions :

- la disposition permettant des taux de profits supérieurs pour les entreprises effectuant de la R&D crée-t-elle une distorsion de concurrence sur le marché britannique au détriment de celles qui n'en font pas ?

- l'existence du PPRS peut-elle avoir pour conséquence que les prix sont indirectement déterminés par l'Etat sur des critères autres que l'utilité thérapeutique ?

- le mode de gestion du PPRS est-il transparent et peut-il donner lieu à des discriminations ?

Conformément aux dispositions de la directive de 1988 sur la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments (19), la convention 1999-2004 du PPRS a été communiquée à la Commission, qui n'a fait aucune remarque. Mais il ne semble pas que cette convention ait été examinée par la DG Concurrence au titre des aides d'Etat. Si tel avait été le cas, on aurait probablement eu ses avis en la matière étant publiés - quelles réponses elle aurait apporté à ces questions.

Le PPRS est-il un facteur d'attractivité pour la production et la R&D ? Pour les conventions anciennes, la réponse était clairement positive, au moins pour la R&D, comme l'indique une étude récente de l'Université de Cambridge (20). En effet, les dispositions favorables sur la R&D concernaient, semble-t-il, uniquement les activités effectuées sur le sol britannique.

Pour les conventions récentes, l'effet attractif direct du PPRS est moins net, dans la mesure où ces dispositions favo-

rables concernent les dépenses de R&D effectuées dans le monde entier.

Mais le principal effet attractif du PPRS n'est sans doute pas là. Il réside dans le fait qu'il instaure un cadre dans lequel les règles de l'exercice de la régulation sont fixes, et qui permet de lancer les nouvelles substances, dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, avec liberté de prix. L'intérêt du PPRS, vu des entreprises, peut être résumé avec ces quatre mots : stabilité, prévisibilité, rapidité et liberté. Stabilité et prévisibilité engendrent la confiance, et c'est cette confiance, confortée par un environnement général favorable au secteur, qui incite les industriels à consolider leur présence au Royaume-Uni. Et un facteur clé, dans cette stabilité, c'est que l'Etat respecte les engagements pris dans le PPRS : il n'y a jamais eu, semble-t-il, de baisses unilatérales de prix ou de contributions exceptionnelles imposées aux entreprises. En bref, le PPRS est attractif non pas en tant que tel, mais parce qu'il contribue à l'établissement et au maintien d'un climat général attractif.

## Un encouragement à la R&D partenariale publique - privée et à la création de *start-up*

En matière de financements publics à la R&D dans le domaine de la santé, le Royaume-Uni se situe à un niveau inférieur à celui de la France : 0,13 % du PIB, contre 0,19 % pour la France, d'après l'OCDE (21). Mais, au Royaume-Uni, les concours publics à la R&D académique dans ce domaine semblent, plus qu'en France, être principalement affectés au financement de projets sur une durée limitée (22). Les financements publics aux projets proviennent pour l'essentiel :

- du *Department of Trade and Industry* (DTI) pour environ 880 M€ par an (23) ;

- et du *Department of Health* pour environ 770 M€ par an, principalement pour financer des travaux du NHS, dans le cadre d'une procédure de décision centralisée (24).

A cela, il faut ajouter, pour la recherche académique en santé, des financements

de projets en provenance des fondations caritatives privées (*charities*) (25), en particulier le Wellcome Trust, et des entreprises.

Cette importance quantitative du financement par projets crée une incitation pour les universités à la recherche de concours extérieurs et, par voie de conséquence, de partenariats avec le privé. Mais il y a d'autres incitations :

- le programme LINK, du DTI, qui finance à 50 % les projets de collaboration entre la recherche académique et les entreprises (en particulier, 22 M€ pour la génomique appliquée, 11 M€ pour la bio-remédiation, en pluriannuel) ;

- le programme *Biotechnology Exploitation Platform* du DTI, qui finance le transfert de technologie de la recherche académique vers les entreprises (9 M€ de dotation) ;

- le programme *Small Business Research Initiative* (SBRI), du Small

(18) Jusqu'à 20 % du montant des ventes au NHS, avec un bonus de 0,25 % pour chaque molécule brevetée et dans la limite de 20 molécules (ce qui fait donc un maximum de 25 %).

(19) La directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 spécifique : « Lorsque un Etat membre adopte un système de contrôle direct ou indirect des profits réalisés par les responsables de la mise sur le marché de médicaments, il publie dans une publication appropriée et communique à la Commission les informations suivantes :

- la ou les méthodes utilisées dans l'Etat membre concerné pour définir la rentabilité : bénéfice sur ventes et/ou rendement du capital ;

- l'éventail des taux de profits autorisés à ce moment pour les responsables de la mise sur le marché de médicaments dans l'Etat membre concerné ;

- les critères selon lesquels les taux de profit de référence sont octroyés individuellement aux responsables de la mise sur le marché, ainsi que les critères en vertu desquels ils seront autorisés à conserver des bénéfices excédant leur taux de référence dans l'Etat membre concerné ;

- le pourcentage maximum de profit que tout responsable de la mise sur le marché de médicaments est autorisé à conserver au-delà de son taux de référence dans l'Etat membre concerné.

Ces informations sont mises à jour une fois par an ou lorsque des changements importants sont opérés. »

(20) Cf. Lane C., Probert J., *Globalisation and its Impact on Competitiveness : the case of the British and German Pharmaceutical Industry*, ESRC, University of Cambridge, Juin 2003, p. 6 : « *British-based firms are seen to benefit from the differential pricing system, the indirect subsidy it provides for R&D [...], and the stability and consistency of the PPRS over the last 40 years has also been an advantage* ».

(21) Cf. *Science, technologie et industrie - Tableau de bord de l'OCDE*, OCDE, 2003, p. 37.

(22) Source : *Actualités scientifiques au Royaume-Uni*, Ambassade de France au Royaume-Uni, Service Science et Technologie, mai 2003.

(23) Source : Note interne - DTI, budget 2003/04 probablement.

(24) Source : DTI cité par Ambassade de France au Royaume-Uni, Service Science et Technologie.

(25) Au total, le financement des *charities* à la R&D en santé est d'environ 800 M€ par an (540 M€). Source : *Department of Health* <http://www.sbri.org.uk/DH.asp>

Business Service, qui vise, sur le modèle du *Small Business Innovation Research* (SBIR) américain, à attribuer 2,5 % des crédits publics externalisés de R&D (d'un montant total annuel d'environ 1,45 G€, toutes disciplines confondues) à des PME, sur la base d'appels à projets déterminés par les ministères ou instituts concernés.

Par ailleurs, il existe des aides spécifiques du DTI pour les *start-up* en biotechnologies (incubateurs, *seed capital*...). Le montant annuel de l'ensemble des aides à l'innovation (y compris le SBRI) bénéficiant aux entreprises de biotechnologies est évalué à 29 M€ (26).

Le programme SBRI paraît, dans son principe, mériter une mention particulière, dans la mesure où il présente de nombreuses caractéristiques intéressantes :

- incidence directe pratiquement nulle sur les finances publiques (fléchage de crédits existants) ;
- cohérence scientifique des travaux financés avec les objectifs de l'organisme financeur (c'est lui seul qui décide) ;
- perspectives commerciales fortes pour l'entreprise sélectionnée, dans le cas d'un financement par le DH ; elle a, en effet, de bonnes chances de devenir fournisseur du DH, puisque, *a priori*, la technologie développée répond à un besoin qu'il a exprimé.

## Leader européen dans le domaine des sociétés spécialisées en biotechnologies

Le Royaume-Uni est le leader européen dans le secteur des sociétés spécialisées en biotechnologies : n° 1 pour le nombre d'emplois (18 700, loin devant la France, qui n'a que 4 500 emplois dans ce secteur), n° 1 pour la capitalisation totale du secteur (22,6 G€, contre 1,6 G€ en France) et n° 1 pour le chiffre d'affaires annuel (4,2 G€ contre 0,9 G€ pour la France) (27).

Ce *leadership* s'explique à la fois par l'histoire et par le volontarisme politique.

Historiquement, les premières sociétés de biotechnologies européennes ont

émergé, dès les années 1980, des centres universitaires d'Oxford et de Cambridge. On peut supposer que la création des premières *spin-off* se fit sur le modèle américain : quelques scientifiques à la fibre entrepreneuriale, en liaison informelle avec les milieux financiers et industriels et sans soutien gouvernemental particulier.

Puis, les années 1990 ont été marquées par un volontarisme politique pour encourager les transferts de technologie et l'essaimage. D'une part, la recherche partenariale publique-privée a, comme on l'a vu, été favorisée et, d'autre part, l'Etat a financé de nombreux dispositifs locaux (fonds d'incubation, plate-formes d'exploitation de brevets, incubateurs...). Après les « historiques » de Cambridge (n° 1 européen aujourd'hui) et d'Oxford, d'autres *bioclusters* (28) se sont développés : l'Écosse, le Nord-Ouest... Mais il ne semble pas que les soutiens publics directs aux entreprises spécialisées en biotechnologies aient été importants (29).

L'aide publique à la création de *spin-off* fait aujourd'hui débat au Royaume-Uni, la question étant de savoir s'il n'est pas préférable, et moins coûteux pour la collectivité, d'aider à passer des licences. Par exemple, le *Lambert Review of Business-University Collaboration*, publié en décembre 2003, suspectant que, ces dernières années, les financements publics n'ont pas été suffisamment axés sur la qualité, suggère de les concentrer sur des projets de haute qualité (la qualité

étant appréciée d'après la capacité à attirer des financements privés) (30).

## Une politique efficace

En définitive, il apparaît que le Royaume-Uni dispose, en matière d'attractivité pour les industries pharmaceutiques et biotechnologiques, de nombreux atouts :

- une relation confiante et nourrie entre le Gouvernement et les entreprises pharmaceutiques ;
- un exercice prévisible de la régulation des dépenses de médicaments, qui permet aux entreprises de fixer librement le prix des nouvelles substances actives et de prendre en compte leurs dépenses de R&D ;

(26) Source : Note interne DTI.

(27) Source : Kopp P., *Le secteur français des biotechnologies*, décembre 2003, p. 33 (données compilées par l'auteur). L'année de référence n'est pas précisée, mais il s'agit probablement de l'année 2001.

(28) On appelle *biocluster* une zone dans laquelle se mettent en réseau recherche académique, industrie, financements privés et pouvoirs publics.

(29) UK Biotechnology Industry, July 2003, *House of Commons, Trade and Industry Committee*, pp. 23-25 : « In the UK there are a variety of schemes that biotechnology firms can access. Few actually involve direct financial support. This contrasts with Germany where we heard of quite extensive funding being given to small biotech firms. [...] In comparison with the other countries we visited these schemes are small. [...] For the most part, for the [British] companies we spoke to at least, government funding played a negligible role in their establishment and subsequent growth. The need for a well funded research base was reiterated to us frequently by the companies. However, there seemed no particular appetite for public subsidies or grants to companies and [...] the main request was for better private funding ».

(30) *Lambert Review of Business-University Collaboration*, December 2003, p. 60. [http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations\\_and\\_legislation/lambert/consult\\_lambert\\_index.cfm](http://www.hm-treasury.gov.uk/consultations_and_legislation/lambert/consult_lambert_index.cfm)

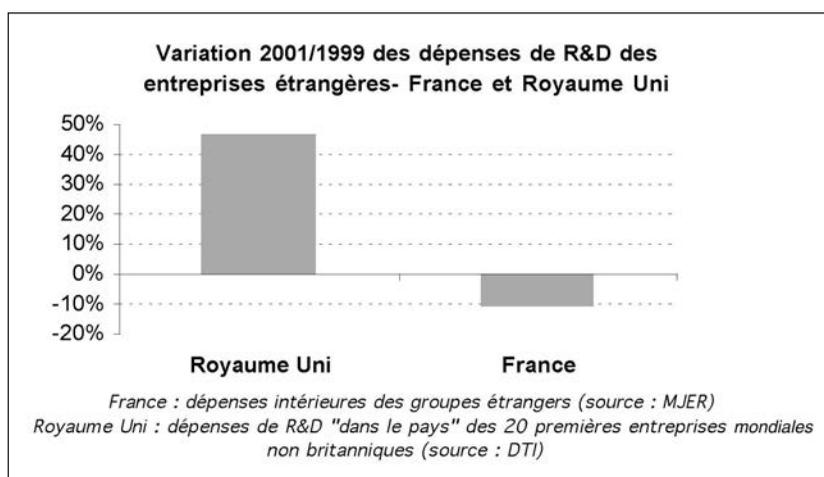


Fig. 1.

- une politique nationale d'encouragement à la recherche partenariale publique-privée et à la création de *start-up* ;

- la présence de *bioclusters* importants. Il n'est donc pas surprenant que statistiques et annonces favorables s'accroissent :

- Pfizer a transféré dans son centre de Sandwich une partie de ses activités de R&D exercées en France et en Allemagne ;

- Genzyme, société américaine de biotechnologies, a annoncé en janvier 2004 sa décision d'installer son centre de recherche européen à Cambridge (150 créations d'emplois) (31) ;

- GSK a annoncé, en mars 2004, sa participation, pour un montant de 64 M€, à la création d'un nouveau centre de recherche à Londres (400 emplois, dont 200 créés) utilisant les techniques d'imagerie médicale, en partenariat avec l'Imperial College et le NHS (32) ;

- AstraZeneca a annoncé, également en mars 2004, pour ses activités de R&D au Royaume-Uni, des investissements d'un montant de 107 M€ et la création de 550 emplois nouveaux. Ces investissements font partie d'un programme de 8 ans, au terme duquel AstraZeneca aura investi, fin 2006, 1,45 G€ au Royaume-Uni (33).

- les dépenses de R&D des *big pharma*s étrangères (34) sont passées de 500 M€ en 1999 à 733 M€ en 2001, soit une augmentation de 47 % (35), alors qu'en France, pour la même période, les dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques étrangères ont diminué de 11 %, passant de 729 à 657 M€ (36) (voir la figure 1).

## En Espagne, la construction d'une base industrielle innovante

Depuis la fin des années 1980, le gouvernement espagnol a entrepris d'encourager la recherche des entreprises pharmaceutiques, d'abord espagnoles, puis étrangères.

Les entreprises pharmaceutiques déclarées éligibles recevaient, sur la base des

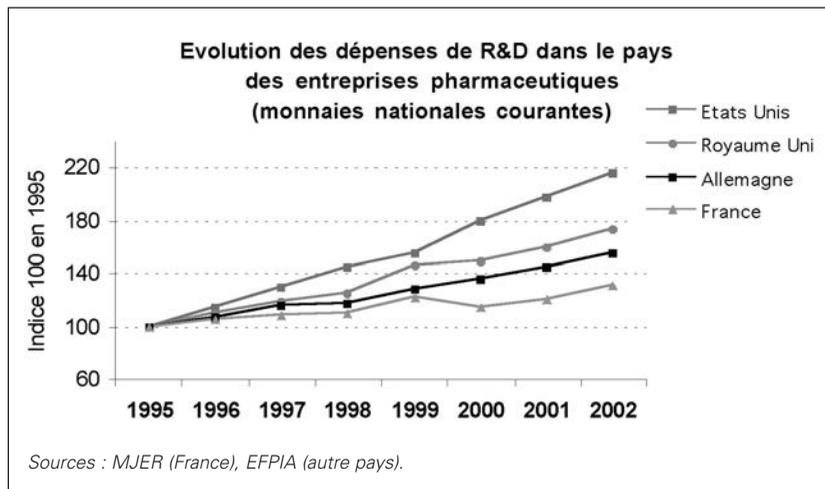


Fig. 2.

éléments fournis à l'administration, un certain nombre d'avantages :

- l'accélération des procédures pour la fixation des prix des médicaments ;
- l'augmentation des prix à chaque procédure de révision ;
- la possibilité d'augmenter les prix des médicaments en fonction de l'augmentation des dépenses de R&D ;
- l'accès plus rapide et direct aux aides économiques, du fait que l'entreprise est audité annuellement.

Compte tenu de ces avantages, certaines entreprises étrangères, qui n'avaient pas d'activité de R&D, ont jugé intéressant de devenir éligibles aux avantages du plan et ont donc pris la décision de faire de la R&D en Espagne. Depuis cette date, le plan a évolué. Il s'appelle maintenant Profarma II. Mais sa logique est proche de celle du plan initial. Sur la base d'informations auditées, les entreprises peuvent être déclarées qualifiées dans Profarma II par le ministère de la Science et de la Technologie. En fonction de l'intensité de leurs activités de R&D ou de production en Espagne, elles sont classées en divers groupes.

Le classement dans Profarma II donne, comme avantage direct, un accès préférentiel et rapide aux programmes publics espagnols d'aide à l'innovation et à la R&D. Mais les principaux bénéfices, pour les entreprises qualifiées, sont indirects :

- un avantage pour la négociation des prix des médicaments avec le ministère de la Santé ; bien que cela ne figure dans aucun texte, il semble qu'un bon

classement dans Profarma II soit un élément favorable à l'entreprise pour la fixation du prix de ses médicaments par le ministère de la Santé (dans le passé, cet avantage était quantifié. Il ne l'est plus maintenant) ;

- une réduction, pendant la durée du *Pacto*, décrit ci-après, de la contribution de l'entreprise au financement de la recherche publique ; cet avantage n'est pas négligeable, car la réduction peut aller jusqu'à 0,2 % du montant des ventes à la sécurité sociale (37).

Ce sont ces avantages indirects, plus que l'accès préférentiel aux aides économiques, qui motivent, pour une entreprise, l'adhésion à Profarma II. Dans la pratique (38), pour les médicaments à usage humain, les entreprises classées dans Profarma II représentent 84 % du marché. Toutes les *big pharma*

(31) Cf. <http://www.planetark.com/dailynewsstory.cfm/newsid/23461/story.htm>

(32) Cf. <http://www.gsk.com/media/pressreleases.htm>

(33) Cf. <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/1524.aspx>

(34) Il s'agit de la somme des dépenses de R&D réalisées au Royaume-Uni de Pfizer (qui pèse, à lui seul, 502 M€ en 2002), Eli Lilly (113 M€ en 2002), Roche (83 M€ en 2002), MSD, Novartis, American Home Products, BMS et Johnson & Johnson. Le total pour 2002 est de 914 M€.

(35) Source : DTI - *R&D Scoreboard* [http://www.innovation.gov.uk/projects/rd\\_scoreboard/introfr.html](http://www.innovation.gov.uk/projects/rd_scoreboard/introfr.html)

(36) Source MJER.

(37) Par exemple, le classement dans le groupe le plus favorable de Profarma II d'une entreprise dont les ventes à la sécurité sociale sont de 350 M€ aura pour effet d'augmenter de 700 000 € son résultat avant impôt, par rapport à une situation où, toutes choses égales par ailleurs, elle ne serait pas classée dans Profarma II.

(38) Source : Ministerio de Ciencia y Tecnología, *Profarma II : Promoción de la I+D+i en la Industria Farmacéutica y Veterinaria - Convocatoria 2002 - Informe General*, <http://www6.mcyt.es/idlap/>.

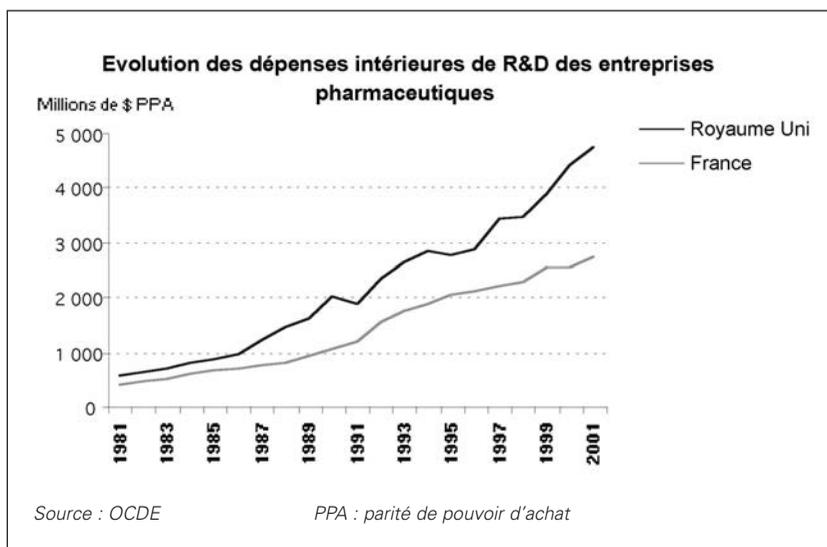


Fig. 3.

mas ayant une présence significative sur le marché espagnol y sont, à l'exception notable de GSK.

Mais au-delà, on peut voir dans Profarma II un outil pour créer et entretenir des canaux de communication entre le Gouvernement et les entreprises pharmaceutiques : les entreprises souhaitant être éligibles transmettent volontairement au Gouvernement des informations précises sur leurs activités de production ou de R&D ; elles sont périodiquement auditées par un comité scientifique... Ceci crée une relation positive, ce qui, en termes de bénéfices pour l'attractivité du territoire national, n'est pas négligeable. En effet, l'industrie pharmaceutique, dont l'activité est très réglementée, est très sensible à la qualité de ses relations avec les pouvoirs publics.

### L'intermède du Pacto (2002-2004)

Le Pacto désigne une convention, couvrant les années 2002 à 2004, entre Farmaindustria, organisme professionnel de l'industrie pharmaceutique, et les pouvoirs publics. Cette convention peut être qualifiée d'intermède dans la mesure où le nouveau gouvernement, issu des élections de mars 2004, a annoncé sa volonté de ne pas la renouveler. Son mécanisme original, qui permet un couplage entre politique d'achat

et politique industrielle, mérite cependant d'être examiné.

Du côté du ministère de la Santé, le principal engagement est de maintenir un cadre réglementaire stable et prévisible. Du côté de Farmaindustria, les engagements sont les suivants :

- augmenter les investissements (39) en R&D de l'industrie pharmaceutique d'un pourcentage supérieur à celui de l'accroissement du produit intérieur brut ;
- atteindre, pour la période 2002-2004, un montant total d'investissements en R&D de 1 352,28 M€, dont un tiers au moins dans des centres externes ;
- apporter, sur la période 2002-2004, un financement d'environ 300 M€, modulable en fonction de l'augmentation des ventes au système national de santé (SNS) et de celle du PIB, afin de financer des projets de recherche d'intérêt général.

L'accord peut être révisé si le taux de croissance annuel des ventes au SNS dépasse 9,5 % (40).

La contribution financière de la profession à la recherche « d'intérêt général » est la nouveauté majeure du Pacto 2002-2004. Aux termes du précédent accord, une contribution financière d'un montant équivalent était versée par les entreprises au budget général de l'Etat, sans affectation particulière. L'accord pour 2002-2004 a pour conséquence que cette contribution est maintenant affectée à la R&D. Cette contribution est remise à l'Institut

Carlos III, organisme public rattaché au ministère de la Santé et finançant la R&D dans le domaine de la santé.

Dans la pratique, cette contribution sert à financer, après appel d'offre, des projets de R&D d'instituts publics. La profession n'intervient ni dans l'élaboration des appels à projets, ni dans le choix des projets. Et il n'y a pas de condition de collaboration avec le secteur privé pour bénéficier de ces financements.

Dans la pratique, donc, tout se passe comme si l'Etat avait augmenté d'environ 100 M€ par an son financement à la R&D publique à partir de 2002. Il s'agit d'un saut quantitatif important : les dépenses de R&D publique dans le domaine de la santé en 1999 s'élevaient à environ 310 M€ (41). La contribution des entreprises a représenté 57 % du budget pour 2003 de l'Institut Carlos III (42).

Pour l'année 2002, première année couverte par le Pacto, le seuil de 9,5 % pour la croissance des ventes au SNS a été dépassé (le taux fut de 9,9 %). Les parties signataires de l'accord ont convenu d'une augmentation de 13 M€ de la contribution de la profession, ce qui a eu pour conséquence de la porter à 112 M€ (43).

Les règles pour déterminer la contribution financière individuelle de chaque entreprise ne figurent pas dans le Pacto. Elles font l'objet d'un autre accord, interne à la profession. Cette contribution individuelle est composée d'une part fixe et d'une part variable, dont les modalités de calcul, qui n'ont pas été rendues publiques, sont les suivantes :

- la part fixe est un pourcentage des ventes de l'entreprise à la sécurité sociale ; ce pourcentage varie entre 0,9 et 1,1 %, en fonction du classement de l'entreprise dans Profarma II ; un classement dans le groupe le plus favorable

(39) Il semble que le terme d'« investissements » couvre à la fois les dépenses courantes et les investissements proprement dits.

(40) Si le taux de croissance du PIB nominal est supérieur à 5,5 %, ce qui a été le cas en 2002 et 2003. Dans le cas contraire, l'accord peut être révisé si l'écart entre les taux de croissance des ventes au SNS et du PIB nominal est supérieur à 3 points. Pour une description plus complète du mécanisme du Pacto, voir Masson A., *op. cit.*, pp. 45-49.

(41) Source : OCDE, *Science, technologie et industrie, Tableau de bord de l'OCDE*, 2003.

(42) Cf. *Farmaindustria - Annual Report 2002*, p. 15.

(43) *Ibid.* p. 15.

correspond à un pourcentage de 0,9 % ; une entreprise non classée se voit attribuer un pourcentage de 1,1 % ; - la part variable est un pourcentage du chiffre d'affaires ; ce pourcentage varie entre 0 % et 2,5 %, suivant que cette croissance est en dessous d'un taux de référence (la croissance du PIB avec un facteur correcteur) ou au dessus.

La tenue des engagements de la profession en dépenses de R&D ne semble pas poser de problèmes. Pour l'année 2002, selon Farmaindustria (44), les dépenses de R&D ont été de 532 M€, soit 39 % du montant de l'objectif de dépenses total pour les trois années 2002, 2003 et 2004. Et 38 % de ce montant a été affecté à des centres externes (pour un objectif d'au moins un tiers).

Le *Pacto* n'a pas été notifié, ni communiqué à la Commission européenne.

Comme pour le PPRS britannique, on peut s'interroger sur l'appréciation qu'aurait porté la DG Concurrence s'il y avait eu notification du *Pacto*. Il est probable qu'elle n'aurait rien trouvé à redire sur le principe de la contribution financière de la profession à la R&D publique. Mais elle se serait peut-être interrogée, au titre de la réglementation *antitrust*, sur l'accord au sein de la profession pour moduler la contribution au financement de la recherche publique en fonction du classement dans Profarma II et du montant des ventes : peut-il être considéré comme un accord entre entreprises organisant les prix et, à ce titre, anticoncurrentiel ?

L'effet attractif direct du *Pacto* est faible. En effet, pour une entreprise, la modulation de la part fixe de la contribution financière en fonction du classement dans Profarma II, même si elle est toujours bonne à prendre, est trop faible pour être incitative.

Mais le principal effet attractif du *Pacto* est indirect : en garantissant une stabilité dans l'exercice de la régulation tant que le taux de croissance des ventes reste en dessous de 9,5 %, il permet aux entreprises d'envisager de bonnes perspectives de croissance, ce qui crée des conditions favorables pour le développement de la production et de la R&D (« l'argent appelle l'argent », dit-on souvent dans la profession). Il ne faut pas négliger, non plus, un autre effet

possible du *Pacto*, celui sur la recherche externe aux entreprises. L'objectif d'au moins un tiers des dépenses sous-traitées à des centres externes peut contribuer à favoriser les partenariats public - privé. En France, le rapport analogue est d'un vingtième (45).

## Et après le *Pacto* ?

Le nouveau gouvernement espagnol issu des élections de 2004 et dirigé par José Luis Zapatero, ainsi qu'il l'avait annoncé dans son programme électoral, a pris ses distances avec le *Pacto*. Il considère son mécanisme comme non vertueux, en ce sens que les financements de l'industrie à la recherche publique sont d'autant plus importants que les ventes de médicament croissent plus fortement... alors que sa politique vise à ralentir cette croissance (qui fut de 12,0 % en 2003). De plus, du fait que le système repose sur des contributions volontaires, certaines sociétés ne paieraient pas leur part.

C'est ce qui explique l'annonce gouvernementale que le *Pacto* ne serait pas renouvelé et l'introduction, dans le projet de budget pour 2005, d'une taxe spécifique à l'industrie pharmaceutique. Cette taxe, qui varierait entre 1,5 % et 5 % (avec une moyenne de 2 %) des ventes des laboratoires, rapporterait environ 200 M€ au système national de santé. La moitié de ces recettes serait affectée à l'Institut Carlos III pour le financement de la recherche publique en santé, et l'autre moitié serait affectée aux communautés autonomes qui ont des compétences étendues en matière de santé. En fonction de leurs dépenses de R&D, les entreprises pourraient déduire jusqu'à 5 % du montant de leur taxe (46).

Le système annoncé par le gouvernement aura pour conséquence de doubler, par rapport au *Pacto*, la contribution des industriels. Au-delà d'un éventuel effet négatif sur les dépenses de R&D des entreprises, le principal impact défavorable de ce système sur l'attractivité de l'Espagne tiendra probablement au fait que la stabilité dans l'exercice de la régulation ne sera plus assurée. En effet, les caractéristiques de la taxe pourront varier chaque

année à l'occasion des discussions budgétaires au Parlement.

Avec ce projet de réforme, qui ne semble pas avoir fait l'objet d'une concertation avec l'industrie, le gouvernement déplace, à l'avantage de la première, l'équilibre entre politique d'achat et politique d'attractivité. Cette volonté apparaît encore plus clairement quand on examine les autres mesures envisagées (baisse homogène des prix, déplacement). Il sera intéressant d'observer si les autres atouts de l'Espagne (crédit d'impôt-recherche très avantageux, motivation forte des personnels hospitaliers pour les essais cliniques, marché dynamique ces dernières années) seront suffisants pour entretenir la croissance des dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques dans le pays. A cet égard, il faudra sans doute aussi apprécier, dans cette évolution, l'influence d'autres mesures annoncées en novembre 2004 par le Gouvernement : suspension jusqu'en 2007 au moins du système actuel des prix de référence, baisse homogène des prix de 4 % en 2005 et de 2 % en 2006, mise en place d'une commission pour évaluer de l'apport thérapeutique réel des médicaments, baisse des marges des pharmaciens et des distributeurs (47).

## Quels enseignements pour la France ?

Dans l'Union européenne, les trois pays à industrie pharmaceutique forte sont le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France. Parmi ces pays, la France est celui qui a le moins bien suivi la dynamique américaine en matière de dépenses de R&D des entreprises.

Et, si l'on considère le niveau des dépenses, on voit que la France s'est nettement fait distancer par le Royaume-Uni.

Le renforcement de l'attractivité de la France pour la R&D des entreprises pharmaceutiques nécessite un travail sur l'amélioration de la compétitivité de l'environnement pour ces entreprises :

(44) Cf. *Farmaindustria - Annual Report 2002*, p. 15.

(45) Source : MJER, chiffres 2001.

(46) Sources : *Les Echos*, 13 octobre 2004 - AFP, 29 septembre 2004.

(47) Sources : *La Tribune*, 25 novembre 2004 - *Les Echos*, 29 novembre 2004.

délais des administrations, incitations aux partenariats public - privé en R&D, organisation des hôpitaux publics pour les essais cliniques, soutien aux biotechnologies... Le modèle britannique des *task forces* de haut niveau, regroupant représentants de l'Etat et des entreprises, paraît bien adapté pour avancer sur ce type de sujets. C'est le choix qui a été fait : un Conseil stratégique pour les industries de santé, comprenant les ministres concernés et six dirigeants industriels, a été installé par le Premier ministre le 29 septembre 2004.

Mais l'analyse du PPRS britannique et, surtout, celle du *Pacto* espagnol montrent que, en plus d'actions pour améliorer l'environnement, on peut utiliser la politique d'achats publics de médicaments pour favoriser le financement par l'industrie pharmaceutique de la R&D sur le territoire national.

En France, la fonction d'acheteur public de médicaments est assurée, pour le compte des régimes d'assurance maladie obligatoires, par le Comité économique des produits de santé (CEPS), composé de représentants de l'Etat et des assurances maladies obligatoires et complémentaires. Compte tenu du fait que les assurances complémentaires abondent automatiquement, pour la quasi-totalité de leurs remboursements, la différence entre le prix des médicaments et le remboursement de l'assurance maladie obligatoire, le CEPS est dans une position de très gros acheteur (22,4 G€ en 2001) (48), position à peu près équivalente à celle du *Medicaid* américain (49). Cette position le place

en situation de négocier des contreparties, en matière soit de prix (ce que fait *Medicaid*), soit d'implantations industrielles, soit de dépenses de R&D des entreprises dans le pays.

Actuellement, le CEPS s'attache à négocier des contreparties uniquement en matière de prix faciaux et de remises de fin d'année. Il pourrait aussi négocier d'autres contreparties. En matière d'implantations industrielles, ceci semble difficile car les échelles de temps sont différentes entre investissements et prix. En revanche, pour ce qui concerne la R&D, le système espagnol de modulation de la contribution financière de l'entreprise en fonction de ses activités de R&D, paraît pouvoir être transposé dans le système français, sous réserve de vérification de sa compatibilité avec le droit européen de la concurrence. On peut, à cet égard, penser à deux solutions, qui permettraient de mieux valoriser la recherche publique française :

- une diminution du montant des remises de fin d'année ou de la taxe sur la promotion des médicaments, en contrepartie de partenariats avec des organismes de recherche publics avec une contribution minimale de l'entreprise ;
- l'affectation d'une partie du montant des remises de fin d'année ou de la taxe sur la promotion à un fonds qui financerait des projets de R&D partenariaux public - privé avec une contribution minimale de l'entreprise. Ce fonds, d'un montant annuel total de 100 M€, serait également doté par

l'Etat et par un redéploiement des financements de l'assurance maladie à la R&D.

Toutes choses égales par ailleurs, ceci entraînerait une diminution, au moins en première analyse, des recettes pour l'assurance maladie. La question de savoir dans quelle mesure cette diminution devrait être compensée par des recettes ou des économies nouvelles devrait être examinée au vu de considérations plus larges. Il faudrait en particulier évaluer :

- l'impact en termes de cotisations sociales de l'augmentation de la R&D des entreprises ;
- l'impact sur le financement de l'hôpital public d'un accroissement de l'activité d'essais cliniques ;
- l'impact en termes de santé publique d'un développement de la R&D liée à la santé (proximité des patients avec les médicaments de demain) ;
- le caractère suffisant ou non de l'utilisation, par le CEPS de sa puissance d'achat : s'il apparaît que le CEPS ne l'utilise pas suffisamment aujourd'hui, ce Comité serait fondé à demander une contrepartie supplémentaire aux entreprises sous forme d'une augmentation du montant des remises de fin d'année et à affecter ces recettes supplémentaires au financement de la R&D. ●

(48) Source : Ministère de la Santé, DREES, *Comptes de la santé*, 2001- Remboursements de médicaments par les régimes d'assurance maladie obligatoires : 17,0 G€ - Remboursements de médicaments par les assurances complémentaires : 5,4 G€ - Ceci inclut les dépenses de distribution.

(49) Régime public d'assurance maladie pour les personnes nécessiteuses.

# Les politiques d'innovation des Etats membres de l'Union européenne dans le domaine des biotechnologies

**Dans le processus d'innovation du secteur des biotechnologies, il y a quatre champs d'intervention politique : le développement de la base de connaissances et des ressources humaines ; la transmission et l'application des connaissances ; la demande et le marché ; le développement du secteur industriel. Toutes les initiatives politiques devraient être complémentaires et se renforcer mutuellement. C'est dans cette optique que l'Union européenne suggère un cadre d'orientation.**

**par Dr Thomas Reiss,  
Fraunhofer Institute Systems  
and Innovation Research,  
Karlsruhe (\*)  
et Elena Prats,  
Direction générale Entreprises  
et Industrie,  
Commission européenne (\*\*)**

*NDLR : Les opinions exprimées dans le présent article sont strictement personnelles et ne reflètent pas nécessairement celles de la Commission européenne.*

**L**es biotechnologies (1) sont considérées à juste titre comme un vecteur important d'innovation et de compétitivité en Europe. Les jeunes entreprises émergentes dans ce domaine sont à la pointe de la recherche. Elles jouent un rôle essentiel de catalyseur pour la construction d'un secteur biotechnologique fort. Quant aux grandes entreprises préexistantes elles se tournent désormais vers des produits ou des processus basés sur ces techniques afin de maintenir leur avantage compétitif.

Les biotechnologies contribuent à la qualité de vie, dans la mesure où elles touchent des domaines essentiels tels que les soins de santé, la nutrition ou l'environnement. L'utilisation de médicaments innovants, de vaccins, de méthodes de diagnostic ou de nouvelles thérapies géniques et cellulaires joue un rôle sans cesse croissant dans l'évolution des produits pharmaceutiques traditionnels. Ces techniques offrent également des perspectives nouvelles dans la prévention et le traitement de maladies jusqu'ici incurables. Le recours à des matériaux et à des processus reposant sur les biotechnologies est une pratique en plein essor qui profite à l'industrie, mais qui offre également des avantages économiques et environnementaux. Enfin, les biotechnologies agricoles visent principalement à l'amélioration des cultures et au développement de nouveaux produits végétaux.

Au-delà des avantages économiques et sociaux qu'elles procurent, les biotechnologies s'étendent rapidement, et de manière globale, à la fois dans les pays industrialisés et dans les pays en déve-

loppement. Ce secteur constitue une priorité politique pour l'Union européenne, comme le montre l'adoption de la stratégie pour les sciences du vivant et les biotechnologies par la Commission en 2002 [1].

## Les biotechnologies en Europe

On estime qu'actuellement plus de 80 % de l'activité européenne dans le secteur des biotechnologies concerne les soins de santé. Les médicaments biotechnologiques tels que les protéines, les anticorps et les enzymes représentent aujourd'hui 20 % des médicaments commercialisés et 50 % des essais cliniques en cours (2).

Après une phase de démarrage réussie à la fin des années 1990, le nombre d'entreprises en Europe dépasse désormais celui des Etats-Unis : on compte 1 861 sociétés en Europe contre 1 473 aux Etats-Unis [2].

Cependant, les petites et moyennes entreprises européennes de biotechno-

(\*) Dr Thomas Reiss, Fraunhofer Institute Systems and Innovation Research, Karlsruhe, Allemagne. Dr. Reiss effectue actuellement, pour le compte de la Commission européenne, une étude d'évaluation des performances des politiques publiques dans le domaine des biotechnologies.

(\*\*) Elena Prats, Commission européenne, Direction générale Entreprises et Industrie, Direction Biens de consommation, Bruxelles. Mme Prats est responsable du suivi de l'étude d'évaluation des performances des politiques publiques dans le domaine des biotechnologies.

(1) L'application de la science et des technologies aux organismes vivants, ainsi qu'à des parties, produits et modèles s'y rapportant, afin de changer des matériaux vivants ou non pour la production de connaissance, des biens et des services (Définition développée par l'OCDE : l'OCDE (2002), *Cadre statistique pour les statistiques en biotechnologies*. DSTI/EAS/STP/NESTI (2001) 3. RÉV. 3.).

(2) Source : EuropaBio. Voir <http://www.europa-bio.org/healthcare.htm>.

logies luttent pour atteindre la masse critique qui leur permettra d'attirer de nouveaux capitaux ou des partenaires de recherche. Les entreprises européennes sont généralement plus petites, emploient moins de personnel, investissent moins dans la recherche et le développement (R&D) et engendrent des revenus plus faibles qu'aux Etats-Unis. D'une manière générale, et malgré quelques exemples positifs, l'Europe est en retard lorsqu'il s'agit de générer, d'organiser et de soutenir des processus d'innovation dans le domaine des médicaments biotechnologiques. Néanmoins, les meilleures entreprises européennes atteignent apparemment un niveau de performance comparable à celui des Etats-Unis [3].

Bien que les régions axées sur les biotechnologies se situent généralement autour des centres de technologie de pointe, elles sont pour la plupart trop réduites pour être vues par les investisseurs comme des « points névralgiques » à l'échelle mondiale. La seule option effective pour permettre leur mise en réseau est d'atteindre un niveau critique au-delà duquel elles peuvent fonctionner comme des « méga-groupes ». Cette nécessité, qui se vérifiait déjà pour les quinze Etats membres avant l'élargissement, s'impose de manière plus pressante encore dans le cadre de l'Union élargie. L'un des exemples de coopération interrégionale en Europe est l'initiative ScanBalt [4].

L'avance prise par les Etats-Unis dans le domaine de l'innovation pharmaceutique découle à la fois du grand nombre d'institutions impliquées dans la recherche et déve-

loppement et du degré plus élevé de diversité institutionnelle. La pré-

pondérance américaine semble être liée au rôle beaucoup plus prononcé des organisations de recherche de secteur public (ORSP) et des entreprises spécialisées dans les biotechnologies. Le rôle d'impulsion joué par les institutions américaines dans la création de projets de recherche et développement technologique, de même que l'importance des marchés technologiques aux Etats-Unis, constituent des éléments essentiels de transmission et de diffusion de la

connaissance. Plutôt qu'une mondialisation de la recherche, on observe davantage un processus de concentration de la recherche en Amérique du Nord. Ce constat est encore plus flagrant dans le secteur de la recherche consacrée aux maladies aujourd'hui incurables et aux maladies qui touchent les pays en développement [5].

## Quatre domaines d'action et d'objectifs politiques

Dans une perspective systémique du processus d'innovation [8], quatre grands domaines d'action politique peuvent être identifiés : le développement de la base de connaissances et des ressources humaines ; la transmission et l'application des connaissances ; la demande et le marché des biotechnologies ; le développement du secteur industriel. Ces quatre domaines impliquent des processus essentiels des systèmes d'innovation biotechnologiques. Pour chacun d'eux, des objectifs spécifiques de politique publique peuvent être formulés.

En raison de leur nature scientifique, les biotechnologies reposent sur une base de connaissances solide. En outre, différentes disciplines scientifiques contribuent au développement des biotechnologies ; les interactions entre les disciplines sont donc importantes. Dès lors, la création et la mise à jour d'une base de connaissances appropriée, qui établisse un équilibre entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée, est une condition essentielle

à la mise en place d'un système d'innovation biotechnologique robuste.

En conséquence, quatre objectifs politiques principaux peuvent être définis pour soutenir ce domaine des systèmes d'innovation biotechnologiques : la promotion de la recherche fondamentale de haut niveau ; la promotion de la recherche biotechnologique appliquée de haut niveau, orientée vers l'industrie ; l'aide aux transferts de connaissances entre les disciplines scientifiques ; la disponibilité de ressources humaines qualifiées.

Le soutien public aux biotechnologies est principalement motivé par le fait que l'exploitation des résultats de la recherche biotechnologique peut fournir des bénéfices économiques, sociaux et environnementaux. Par conséquent, la transmission de la connaissance biotechnologique, depuis les sites où elle est générée jusqu'aux lieux potentiels d'application, est un processus essentiel dans le système d'innovation biotechnologique. Ce processus fonctionne principalement grâce à la collaboration qui existe entre l'industrie et le milieu universitaire, ainsi qu'à travers la création d'entreprises mettant à profit la recherche universitaire. L'analyse des processus impliqués dans la transmission et l'application de la connaissance dans le domaine biotechnologique conduit à proposer les objectifs suivants :

- faciliter la transmission de la connaissance du milieu universitaire vers l'industrie, ainsi que son application à des fins industrielles ;
- proposer des incitations destinées à favoriser l'utilisation des biotechnologies pour de nouvelles applications industrielles ;
- soutenir la création d'entreprises.

Le domaine du système d'innovation relatif aux marchés couvre les éléments du processus d'innovation qui sont responsables de l'intégration totale des biotechnologies dans les secteurs économiques. Les marchés concernés pour les produits fondés sur l'utilisation des biotechnologies sont actuellement ceux des produits pharmaceutiques, des substances chimiques et des produits agroalimentaires. Doit, en outre, être pris en considération, le marché des processus biotechnologiques dans l'industrie. En ce qui concerne la demande, l'attitude des consommateurs potentiels envers les applications biotechnologiques a un impact sur le succès du processus d'innovation. Par ailleurs, la force des secteurs économiques concernés détermine la capacité de certaines industries à adopter des approches biotechnologiques, augmentant ainsi la demande pour de telles solutions. Dans ce contexte, l'expérience des pays dans lesquels s'est développé un système solide d'innovation biotechnologique a montré que la pré-

### Une stratégie pour les biotechnologies a été adoptée en 2002 par la Commission européenne

sence des grands leaders de l'industrie (des produits pharmaceutiques, de l'agroalimentaire et des substances chimiques) est salubre pour le processus d'innovation. Du côté de l'offre, le cadre réglementaire joue un rôle important dans l'établissement des conditions d'accès au marché. En ce domaine, les objectifs consistent à :

- contrôler et améliorer l'acceptation des biotechnologies par la société ;
- faciliter l'accès au marché des produits issus des biotechnologies ;
- renforcer les secteurs économiques qui exploitent les biotechnologies ;
- attirer et maintenir les leaders industriels dans ces secteurs.

Les PME jouent un rôle important dans le développement des innovations biotechnologiques. Elles remplissent des fonctions essentielles telles que l'exploration de la connaissance, l'utilisation des découvertes à des fins industrielles et l'établissement d'interfaces entre les ORSP et les grandes entreprises. Le succès des PME dans le domaine des biotechnologies dépend dans une large mesure de leurs performances en terme d'innovation. Il dépend aussi de leur capacité à identifier les ressources nécessaires (universités et instituts de recherche, bailleurs de fonds, investisseurs, etc.) et à interagir avec ces entités pour entreprendre des activités de R&D. Dans ce contexte, les objectifs politiques sont de soutenir l'investissement commercial dans la recherche et le développement biotechnologique, d'améliorer la compétitivité des entreprises de biotechnologies et d'exploiter les potentiels et les synergies au niveau régional.

Les objectifs introduits dans les sections précédentes peuvent être reliés à sept secteurs des politiques publiques : les politiques d'enseignement, les politiques de la recherche, les politiques d'exploitation, les politiques relatives au développement industriel, les politiques fiscales, la réglementation, et les politiques orientées vers la demande.

## Les politiques des Etats membres dans les années 1990

Une étude en cours, à l'initiative de la Commission européenne, permet

d'analyser le champ d'intervention politique dans le domaine des biotechnologies en Europe. Dans ce contexte, les politiques des Etats membres, au cours des années 1994-1995, ont été étudiées afin de fournir un aperçu du paysage européen de l'époque dans le secteur des biotechnologies.

Des politiques de soutien aux instituts de formation proposant des programmes d'études en biotechnologies étaient en place dans la plupart des pays. Néanmoins, seul un nombre restreint d'Etats membres avait pris des initiatives pour favoriser l'étude des problématiques commerciales dans les cycles universitaires spécialisés en biotechnologies.

Tous les pays avaient établi des politiques destinées à promouvoir la recherche dans le domaine des biotechnologies.

La plupart des pays ont également soutenu l'exploitation de la recherche publique en biotechnologies. Dans ce domaine, l'encouragement à la coopération entre les ORSP et l'industrie s'est avérée être un instrument privilégié.

Les principaux instruments politiques destinés à soutenir le développement industriel dans le domaine des biotechnologies visaient à améliorer la disponibilité des capitaux et des diverses formes de soutien aux nouvelles entreprises. L'aide directe en faveur de la recherche industrielle et les initiatives visant à créer des groupements de biotechnologies ont été des instruments moins prisés, puisqu'ils n'ont été mis en œuvre que dans la moitié des pays.

Les instruments de politique budgétaire destinés à promouvoir les activités d'innovation relatives aux biotechnologies n'avaient été mis en œuvre que dans environ la moitié des pays considérés. Seuls quelques pays se sont penchés sur la question du renforcement de l'innovation et ont envisagé la création d'un cadre proposant des conditions attrayantes pour l'innovation lors de la conception de leur réglementation sur les biotechnologies.

Le domaine de la demande était également un secteur plutôt négligé. Un certain nombre de pays ont mis en place

des politiques destinées à soutenir les initiatives visant à explorer les bénéfices, les coûts et les risques des applications biotechnologiques. Toutefois, très peu de pays se sont également intéressés aux politiques stimulant le recours aux biotechnologies pour de nouvelles applications industrielles par des entreprises qui n'étaient pas elles-mêmes impliquées dans la recherche et le développement.

## Exemples d'instruments de politique publique destinés à soutenir la base de connaissances

L'analyse des politiques de recherche dans les Etats membres de l'Union européenne permet de tirer certaines conclusions [7]. Pour la période 1994-2001, on note des différences importantes entre les Etats membres en ce qui concerne le niveau de financement de la recherche fondamentale. L'Autriche, l'Irlande, l'Espagne, l'Italie et le

Portugal ont fourni considérablement moins de financement (en termes de dépenses par habitant) pour la

recherche fondamentale que leurs voisins européens. Par contre, la Belgique, la Finlande et le Royaume-Uni ont enregistré les niveaux de dépenses les plus élevés par habitant [8]. Néanmoins, les engagements budgétaires semblent à eux seuls insuffisants pour atteindre des résultats satisfaisants dans la production de la connaissance. Selon les données de performance scientifique présentées par Reiss *et al.* [9], parmi les trois pays précités, seule la Finlande fait partie des nations les plus performantes dans le domaine scientifique.

Pour ce qui concerne les mécanismes d'attribution des financements. Reiss *et al.* (3) identifient trois types de mécanismes :

- les subventions globales aux instituts de recherche qui, dans certains cas, éla-

(3) Voir la note de référence [8].

borent leurs propres programmes internes ;

- l'approche concurrentielle du financement sur base d'une manifestation d'intérêt ;

- l'approche concurrentielle orientée sur base d'un programme spécifique.

Les subventions globales ont constitué la méthode traditionnelle d'attribution des financements en Espagne, en Italie et en France. Les instituts de recherche financés par les subventions globales disposent d'une grande autonomie pour contrôler leurs propres priorités de recherche. Néanmoins, ce mécanisme ne semble pas créer d'incitations très marquées afin de stimuler la performance des chercheurs. Les subventions globales peuvent également mener à une duplication des travaux de recherche. D'autre part, le financement concurrentiel est un système flexible qui tire profit des procédures d'examen

par les pairs. La plupart des pays, sauf l'Italie, introduisent de plus en plus des éléments concurrentiels dans leur système d'octroi de financement. Toutefois, il existe des différences dans le degré de concurrence introduit par les systèmes de financement nationaux. Les résultats de performance scientifique présentés par Reiss *et al.* (4) confirment que l'organisation d'une concurrence entre les acteurs apparaît comme une méthode plus efficace pour atteindre l'excellence scientifique que le contrôle direct des fonds par les instituts de recherche. La Finlande, la Suède, le Royaume-Uni et, dans une certaine mesure, l'Allemagne attribuent principalement leurs financements par le biais de mécanismes concurrentiels. Les résultats suggèrent que ces mécanismes de financement facilitent le développement des projets de recherche scientifiques peu conventionnels qui ne font pas partie des priorités stratégiques des organismes du gouvernement. En outre, la Finlande, le Danemark, l'Allemagne et les Pays-Bas – qui ont combiné une orientation de programme avec des financements concurrentiels soumis à l'examen des pairs – ont été mieux à même de mettre en œuvre une stratégie cohérente de

recherche et d'améliorer la coordination entre les acteurs politiques.

Les pays encourageant le développement de la base de connaissances, tels que la Finlande, la Suède, le Danemark, l'Allemagne ou le Royaume-Uni, ont utilisé deux types d'instruments politiques pour soutenir la recherche en matière de biotechnologies : des instruments « verticaux », ou instruments spécifiques aux biotechnologies, et des politiques scientifiques et technologiques plus larges, ou instruments « horizontaux ». Concernant le soutien de la base de connaissances en biotechnologies, l'analyse révèle une évolution progressive des instruments politiques verticaux vers les instruments horizontaux. Pour les pays performants en matière de biotechnologies, comme

**On observe un intérêt décroissant pour le financement de la recherche fondamentale au profit de la recherche appliquée menée par l'industrie**

la Suède, la Finlande ou le Danemark, cette évolution peut s'avérer opportune. Néanmoins, les pays moins performants dans ce domaine, comme la Grèce, l'Italie ou l'Espagne, n'ont eu recours que de manière limitée, voire nulle, aux politiques verticales de soutien de la base de connaissances en biotechnologies. Dans le cas de la Grèce, le recours aux instruments politiques horizontaux a été relativement important, mais le niveau de performance scientifique s'est révélé faible. Les instruments horizontaux peuvent être inefficaces pour soutenir la base de connaissances dans le domaine des biotechnologies, à moins qu'ils ne soient utilisés à la suite d'instruments politiques verticaux qui créent une masse critique de connaissances en biotechnologies et renforcent les capacités scientifiques nationales dans les domaines appropriés. De cette manière, la Finlande a eu recours aux instruments verticaux dans les années 1990 pour concentrer ses ressources sur la recherche fondamentale dans ce qu'on a appelé les *biocentres* et a lancé un nombre croissant de programmes spécifiques dans le secteur des biotechnologies.

Enfin, l'analyse des instruments politiques mis en œuvre depuis 1994 indique une évolution récente dans les

programmes de financement publics. On observe en effet un intérêt décroissant pour le financement de la recherche fondamentale au profit de la recherche appliquée menée par l'industrie. En réponse aux craintes faisant état d'un retard de développement de l'Europe dans le domaine des biotechnologies par rapport aux Etats-Unis, les instruments politiques ont visé à promouvoir l'application industrielle des biotechnologies dans les Etats membres de l'Union européenne. A court terme, cette stratégie peut stimuler la croissance de l'industrie européenne mais, à long terme, elle pourrait affaiblir le vivier de connaissances nécessaires pour rester à la pointe d'un secteur scientifique en constante progression. Les biotechnologies s'appuient sur la science et servent de courroie d'entraînement au secteur commercial à caractère scientifique. Dès lors, toute carence dans le financement de la recherche fondamentale visant à renouveler la base de connaissances pourrait porter préjudice à l'industrie européenne. À cet égard, le cas de l'Irlande est symptomatique puisque, jusqu'à une date récente, la plupart des financements ont été consacrés à la recherche appliquée ou à la recherche industrielle. Selon Calvert et Senker [10], l'Irlande a modifié sa stratégie de financement en augmentant le soutien financier à la recherche de base, après avoir constaté que la base de connaissances était importante pour le développement de la nouvelle industrie.

Une analyse récente (5) a tenté de mettre en lumière la relation entre les caractéristiques des systèmes nationaux d'innovation dans le domaine des biotechnologies et les régimes politiques respectifs dans les pays européens. Des mesures de performance des systèmes nationaux d'innovation en biotechnologies ont été élaborées sur la base d'un ensemble d'indicateurs. Ces indicateurs mesuraient, d'une part, la performance des Etats membres de l'UE dans la création et le maintien d'une base de connaissances en biotechnologies et, d'autre part, les résultats obtenus dans la commercialisation des biotechnolo-

(4) Voir la note de référence [9].

(5) Voir la note de référence [8].

gies. Une comparaison entre les données de performance ainsi collectées et les politiques nationales dans le domaine des biotechnologies montre que :

- les politiques nationales en faveur d'une base de connaissances en biotechnologies et de leur commercialisation ont un effet prononcé, qui peut être positif ou négatif ; en d'autres termes, les politiques publiques ont un rôle à jouer !
- les politiques destinées à créer et à soutenir la base de connaissances sont également cruciales pour la commercialisation, mais l'inverse n'est pas vrai.
- les pays qui prennent en compte toutes les fonctions du système d'innovation et qui créent un environnement favorisant l'activité entrepreneuriale réalisent de meilleures performances que les pays ayant des politiques fragmentées ;
- une coordination *ex-ante* entre les décideurs politiques (publics ou privés) responsables des différentes fonctions du système d'innovation peut être extrêmement positive pour les développements à l'échelle nationale, de même que pour la prévention des lacunes ou des duplications.

## Le rôle des politiques de l'Union européenne

Il existe trois domaines dans lesquels les politiques de l'Union peuvent contribuer à stimuler le développement des biotechnologies en Europe : la réglementation, le financement et la R&D.

La réglementation vise à assurer des exigences de sécurité adéquates, ainsi que la transparence et la liberté de choix. Une Europe innovante se doit de n'imposer aucune charge inutile à l'industrie, sans pour autant remettre en cause ces exigences. La réglementation et les procédures d'autorisation dans le domaine des biotechnologies devraient être donc examinées afin d'envisager, le cas échéant, leur rationalisation et leur simplification. Un objectif serait, par exemple, d'écourter les processus d'approbation pour les médicaments innovants. À cet égard, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) étudie les possibi-

lités de rendre le système plus accessible aux PME, en rationalisant les procédures et en proposant des conseils scientifiques à un stade précoce du processus de mise sur le marché. Ceci permet d'aider les entreprises à commercialiser leur produit. Par ailleurs, la nouvelle législation pharmaceutique introduit une autorisation de mise sur le marché « accélérée » pour les produits comportant un intérêt particulier pour la santé publique, ainsi qu'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Enfin, une proposition est actuellement en cours d'élaboration afin d'harmoniser les procédures d'autorisation pour la commercialisation des produits issus de l'ingénierie des tissus humains.

Concernant le financement, des progrès ont été accomplis, principalement dans le domaine du financement précoce des projets, où la situation générale semble maintenant être satisfaisante. Néanmoins, les sommes investies dans le domaine des biotechnologies en Europe sont encore insuffisantes au stade suivant le démarrage des projets ainsi qu'aux stades ultérieurs. Les activités biotechnologiques consacrées aux soins de santé font face à des problèmes particuliers, dans la mesure où les coûts de développement des produits augmentent généralement de manière exponentielle à mesure que le lancement du produit approche.

Un groupe de travail spécifique, établi dans le cadre du forum Biotechnologie et Finances (6), a été établi en 2003 pour identifier les meilleures pratiques dans le domaine du financement des transferts de technologies dans les biotechnologies. La même année, la Banque européenne d'investissement (BEI) a décidé de dégager un demi-million d'euros pour permettre au Fonds européen d'investissement (FEI) de consacrer des financements aux entreprises de haute technologie. En outre, les règles d'investissement du FEI ont été modifiées pour permettre des investissements dans des entreprises à des stades de développement finaux. La Commission européenne envisage également :

- d'introduire des mesures de soutien réglementaires, ainsi que des mesures spécifiques destinées à adapter les frais engagés par les PME auprès de l'EMA ;
- d'encourager les Etats membres à créer un statut de

« Jeune entreprise innovante » s'accompagnant d'avantages fiscaux ;

- et de promouvoir de manière concrète l'établissement d'une bourse paneuropéenne unique, afin d'encourager une plus grande liquidité, d'attirer des capitaux à risques et de fournir un environnement favorable pour l'innovation. L'investissement en faveur de l'innovation et les transferts de technologies sont des facteurs capitaux pour le succès des biotechnologies. Dans ce contexte, la Commission européenne propose différents instruments destinés à établir des synergies entre les initiatives européennes de recherche. Le 6<sup>e</sup> programme cadre pour la recherche (7) financé par l'Union européenne, qui couvre la période 2002-2006, donne une priorité particulière aux biotechnologies consacrées aux soins de santé, ainsi qu'à la qualité et à la sécurité des produits alimentaires (voir priorités 1 et 5 du programme). Pendant quatre ans, plus de 3 milliards d'euros vont être attribués dans ces domaines. Les PME sont encouragées à participer, dans la mesure où 15 % du budget leur est réservé. En outre, les plates-formes européennes de technologie (8) rassemblent les acteurs concernés de l'industrie et de la recherche, les acteurs financiers, les législateurs, les consommateurs et d'autres acteurs d'importance. Ces plates-formes ont pour objet, d'une part, de développer une vision commune pour le déploiement de secteurs industriels majeurs, ainsi que pour la définition des priorités de recherche et, d'autre part, de renforcer l'investissement privé dans l'innovation. Jusqu'ici, trois plates-formes de techno-

### L'investissement en faveur de l'innovation et les transferts de technologies sont des facteurs capitaux pour le succès des biotechnologies

(6) Le forum Biotechnologie et Finances est une initiative commune de la Commission européenne et de l'EASD (*European Association of Security Dealers*) qui vise à développer des liens entre les communautés scientifique, industrielle et financière.

(7) <http://www.cordis.lu/fp6/stepbystep/home.html>.

(8) <http://www.cordis.lu/technology-platforms>.

logie ont été établies dans le domaine des sciences de la vie : celles-ci sont consacrées aux médicaments innovants, aux biotechnologies industrielles et aux biotechnologies agricoles.

## Pour un ensemble équilibré d'instruments d'action

Pour concevoir des politiques publiques efficaces dans le domaine des biotechnologies, une recommandation s'impose : promouvoir la commercialisation des biotechnologies n'impose pas de mettre l'accent uniquement sur le soutien à la commercialisation. Un ensemble équilibré d'instruments doit concourir à la création et au maintien d'une base de connaissances compétitive ainsi qu'à la commercialisation. En outre, les responsables politiques devraient garder un œil attentif sur le développement des performances européennes. Dans certains pays, les premiers indices laissant entrevoir un épuisement de la base de connaissances commencent à apparaître ; des efforts politiques sont donc recommandés afin de soutenir un renouvellement de la base de connaissances. La conception des politiques publiques dans le domai-

ne des biotechnologies devrait être basée sur une perspective systémique du processus d'innovation biotechnologique. Les responsables politiques devraient être conscients des points forts et des points faibles de leur propre système national et considérer les interactions (positives ou négatives) entre toutes les décisions politiques qui ont une influence sur le développement du système d'innovation biotechnologique. Conformément à leurs compétences, l'Union européenne et ses Etats membres ont des responsabilités différentes et partagées en ce qui concerne le développement des biotechnologies en Europe. Toutes les initiatives dans ce domaine devraient être complémentaires et se renforcer mutuellement. Au travers de sa stratégie dans le domaine des biotechnologies, de même que dans ses rapports d'avancement, l'Union européenne suggère un cadre d'orientation pour l'action aux niveaux européen, nationaux et régionaux. ●

## BIBLIOGRAPHIE

[1] COM (2002) 27 finale. Sciences de la vie et biotechnologies – Une stratégie pour l'Europe.  
[2] Ernst and Young, chiffres pour 2003. Ces chiffres incluent les sociétés qui utilisent des processus bio-

logiques modernes et dans lesquelles la majorité de leurs efforts vise la R&D. S'ils font des logiciels ou des dispositifs, et leur R&D en termes de biotechnologies est relativement faible, ils ne sont pas inclus. Ernst and Young (2004) : Refocus. La perspective européenne, rapport global 2004, Londres.

[3] Commission européenne (2003), *tableau indicateur d'innovation en biotechnologies 2003*, diagramme européen de tendance sur l'innovation (DG Entreprises, Bruxelles, disponible à ftp://ftpnl.cordis.lu/pub/trendchart/reports/documents/report7.pdf).

[4] La bio-région ScanBalt compte avec la coopération de 11 pays des régions scandinaves et baltiques. Voir : [www.scanbalt.org](http://www.scanbalt.org).

[5] Gambardella, A. ; Orsenigo, L. ; Pamolli, F. (2000) : Compétitivité globale dans les produits pharmaceutiques : Une perspective européenne. Bruxelles, décembre 2000.

[6] e. g. Freeman, C. (1988) : Japon : un nouveau système national d'innovation ? Dans : G. Dosi, C. Freeman, R. Le Nelson, G. Silverberg, L. Soete (rédacteurs) : Changement technique et théorie économique, pp. 330-348 (Londres). Lundvall, B. - A. (1988) : Innovation comme processus interactif : de l'interaction producteur-utilisateur au système national d'innovation. Dans : G. Dosi, C. Freeman, R. Le Nelson, G. Silverberg, L. Soete (rédacteurs) : Changement technique et théorie économique, pp. 349-369. Le Nelson, R. (1993) : Systèmes nationaux d'innovation. Une analyse comparative. Oxford : Presse universitaire.

[7] Cette section est basée sur : Dominguez Lacasa, I. ; Reiss, T. ; Senker, J. (2004) : Tendances et lacunes en ce qui concerne les politiques de biotechnologies dans les États membres Européen depuis 1994. Dans : Science et ordres publics 31, Pp. 385-395.

[8] Reiss, T. ; J. Calvert, I. Dominguez Lacasa, C. Enzing, van der Giessen de A, S. Hinze, S. Kern, V. Mangematin, L. Nesta, P. Patel et J. Senker (2003), *efficacité des politiques d'innovation dans les secteurs de la haute technologie en Europe (EPOHITE)*, 20904 EUR (rapport final), euro 29022 (études de cas nationales) septembre 2003, Office des publications officielles des Communautés européennes, N° de catalogue : KI-NA-20-904-EN-C, N° de I.S.B.N. : 92-894-5466-0.

[9] Reiss, T. ; Hinze, S. ; Dominguez Lacasa, I. (2004) : Performance des États membres européens en biotechnologies. Science et politiques publiques 31, Pp. 344-358.

[10] Calvert, J. ; Senker, J. M. (2004) : Systèmes d'innovation en biotechnologies dans deux petits pays : une comparaison du Portugal et de l'Irlande. Science et ordres publics 31, Pp. 359-370.

# Comparaisons internationales de prix des médicaments : la France au niveau moyen européen ?

**La majeure partie  
des médicaments en France  
ont leurs prix fixés par l'Etat.  
D'où le soupçon des industriels  
de ne pas voir rémunéré à son  
juste niveau l'effort  
d'innovation. Et celui des  
pouvoirs publics, de payer  
la santé publique plus cher  
qu'à l'étranger.**

**par Christine de Mazières,  
Conseillère référendaire à la Cour  
des Comptes**

**S**i le prix des médicaments constitue un enjeu si sensible c'est que :

- pour l'industrie pharmaceutique, dont l'activité est de plus en plus « globalisée », vendre à un niveau de prix mondialement acceptable est déterminant, fût-ce au prix de remises arrières - comme les remises quantitatives de fin d'année en France - ou au prix d'une régulation des profits comme au Royaume-Uni ;
- pour les pouvoirs publics, quoique le prix ne soit qu'un des paramètres explicatifs des dépenses de médicaments, aux côtés des conditions de remboursement et du nombre de pres-

criptions, c'est sur le contrôle des prix que se fonde principalement la politique du médicament en France. En effet, les médicaments vendus en ville voient leur prix fixé par l'Etat : la décision appartient au ministre chargé de la santé, après avis du Comité économique des produits de santé (CEPS). Depuis une dizaine d'années, l'antagonisme entre enjeux industriels et financiers s'est accentué, plaçant le régulateur devant le dilemme suivant :

- d'un côté, l'industrie pharmaceutique apparaît comme l'un des secteurs industriels les plus dynamiques en termes de croissance, de recherche et de création d'emplois, or le risque est réel de voir délocaliser hors de France des sites de production ou de recherche pharmaceutique en représailles de prix jugés trop bas ; du point de vue de l'industrie se pose la question de savoir si la France rémunère à son juste niveau l'effort d'innovation ;
- de l'autre côté, les dépenses de médicaments augmentent tendanciellement plus vite que les dépenses de santé (1), du fait du remplacement continu d'anciens médicaments par de nouveaux beaucoup plus coûteux (« effet de structure »). Le financement de ce surcoût pose problème, tant en ville que pour les hôpitaux. Dès lors se pose, du point de vue du régulateur, la question de savoir si la France achète au meilleur prix pour l'assurance maladie, par rapport à ce qui se pratique à l'étranger.

Il sera essentiellement question dans cet article de cette dernière question (recherche du meilleur prix), mais il n'est pas inutile de rappeler ce qu'est - ou n'est pas - l'innovation pharmaceutique.

## Comment mesure-t-on l'innovation pharmaceutique ?

La société internationale des revues indépendantes sur le médicament (ISDB) (2) a rappelé, le 16 novembre 2001 lors d'une réunion d'experts à Paris, que le terme d'innovation recouvre trois concepts :

- le concept commercial désigne n'importe quel produit nouvellement commercialisé (nouvelles substances, y compris les *me-toos*, nouvelles indications, nouvelles formes galéniques...) ;
- le concept technologique se rapporte aux innovations industrielles, telles que l'utilisation de la biotechnologie, la sélection d'un isomère d'une molécule...
- enfin, le concept de progrès thérapeutique prend en compte les nouveaux traitements qui apportent un bénéfice aux patients par comparaison aux traitements existants.

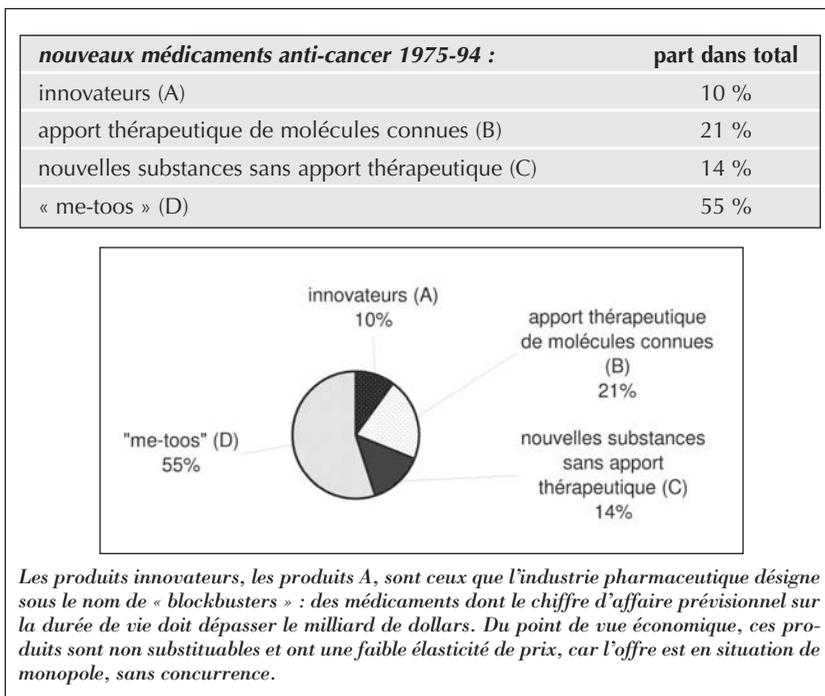
Ainsi, tout nouveau médicament n'est pas innovant. Et les nouveaux produits mis sur le marché n'ont pas tous le même degré d'innovation. Une grille d'évaluation qualitative selon les deux derniers critères, technologique et thérapeutique, permet de visualiser le degré d'innovation (voir le tableau et la figure ci-après). Cette méthode d'origine américaine (FDA) a été reprise dans le rapport allemand sur les médicaments en 2003 (travaux du Professeur Fricke, pharmacologue à Cologne). Elle

(1) Les ventes de médicaments remboursables en ville (16 Mds € en 2003) ont augmenté de 6,1 % en 2003, soit plus rapidement que sur la moyenne des dix années 1993-2003 (+ 5,5 % par an). Source GERS.

(2) *L'International Society of Drug Bulletins* rassemble 80 revues de thérapeutique dans le monde.

## Grille d'évaluation du degré d'innovation

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>Apport thérapeutique</b>
<b>C</b>	<b>D</b>	Pas d'apport thérapeutique
Nouvelle structure chimique	Structure chimique connue	



## Répartition des nouveaux médicaments anti-cancéreux 1975-1994.

a également été utilisée en France par le Docteur Alain Livartowski, de l'Institut Curie, pour classer les médicaments anti-cancéreux apparus entre 1975 et 1994.

Les produits innovateurs sont les produits A, car ils ont à la fois une structure chimique nouvelle et un apport thérapeutique. Ce sont ceux que l'industrie pharmaceutique désigne sous le nom de *blockbusters* : des médicaments dont le chiffre d'affaire prévisionnel sur la durée de vie doit dépasser le milliard de dollars. Du point de vue économique, ces produits sont non substituables et ont une faible élasticité de prix, car l'offre est en situation de monopole, sans concurrence. Selon le Docteur Livartowski, ces produits représentent 10 % des nouveaux médicaments anti-cancéreux apparus entre 1975 et 1994.

Les produits B apportent un plus du point de vue thérapeutique, mais leur structure chimique n'est pas nouvelle.

Les produits C sont moins innovateurs que les produits B. Les produits D ont une structure chimique connue et une absence d'apport thérapeutique. Ce sont les *me-toos*. C'est la majeure partie des nouveaux médicaments.

Selon le cancérologue précité, « *tout se passe comme si la recherche avait pour but de trouver « la » molécule afin de distancer la concurrence et que le rôle des départements marketing était de démontrer que la nouvelle molécule est vraiment innovante, pour en faire un « blockbuster ».* Fixer un prix élevé est aussi un moyen de laisser croire qu'il s'agit bien d'une innovation majeure, puisque coûteuse. Dans cette spirale infernale vers le haut, qui actuellement permet à l'industrie pharmaceutique de dégager des retours sur investissements aux actionnaires avant impôts parmi les plus importants de tous les secteurs, le

risque est que les hôpitaux ne puissent plus financer ces nouveaux produits. » Les cancérologues ont en effet, les premiers en France, attiré l'attention sur le problème du financement de médicaments de plus en plus coûteux, dans la mesure où les hôpitaux français sont soumis depuis vingt ans au budget global.

En France, l'évaluation de l'apport thérapeutique est réalisée par la Commission de la transparence, désormais intégrée à la Haute Autorité de la Santé. Cette Commission évalue, pour chaque médicament, indication par indication, le service médical rendu (SMR), ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui se mesurent selon une échelle comportant cinq niveaux.

Le SMR détermine le taux de remboursement (I et II = 65 %, III et IV = 35 %, V = pas de remboursement), tandis que l'ASMR détermine le niveau de prix (I, II et III = avantage de prix, IV = léger avantage de prix possible, V = prix plus bas que celui des médicaments comparables).

Il n'existe pas en France de liste des médicaments classés par niveau d'ASMR. La Commission de la transparence a réalisé pour la première fois en 2003 un bilan d'activité, où elle donnait le nombre de produits par niveau d'ASMR en 2003, mais de manière non détaillée :

- dans un cas sur dix (19 sur 177) en 2002, la commission n'a pas pu se prononcer sur le niveau d'ASMR, faute d'éléments comparatifs ;
- et 71 % des présentations pour lesquelles un niveau d'ASMR a été attribué

**La récente affaire du retrait sur le marché, le 30 septembre 2004, du Vioxx® relance le débat sur le prix des nouveaux médicaments**

n'apportent pas d'amélioration du SMR, ce qui confirme que la réalité de l'innovation est assez limitée.

La base MEDIC'AM de l'assurance maladie n'intègre pas non plus le critère du niveau d'ASMR. Il est donc impossible, en France (contrairement à l'Allemagne, par exemple), de savoir quelle est la contribution à l'accroissement des remboursements des médicaments sans amélioration du service médical rendu.

Alors que depuis longtemps, les revues pharmaceutiques indépendantes attireraient l'attention sur le remplacement

progressif de médicaments anciens, éprouvés, par de nouveaux médicaments plus chers et sans démonstration d'une meilleure balance bénéfices-risques (arrivée en 1986 des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, trois fois plus chers que les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle) ou par des médicaments plus chers et mal utilisés (nouvelles générations d'antibiotiques, statines, etc.), la récente affaire du retrait du Vioxx®, retiré du marché le 30 septembre 2004 après la mise en évidence d'effets iatrogènes potentiellement dangereux, relance également le débat sur le prix des nouveaux médicaments. Mis sur le marché en 2000 en France (en 1999 aux Etats-Unis), son léger avantage sur les autres anti-inflammatoires en terme de tolérance gastrique avait conduit à lui octroyer un prix 35 fois supérieur à celui d'anti-inflammatoires génériques. Non seulement rien ne justifiait donc cette différence de prix initiale, mais l'avantage thérapeutique s'est rapidement révélé faux (les résultats gênants des essais cliniques ayant été dissimulés). En outre, la baisse automatique de 15 % du prix après deux ans, qui avait été décidée lors de la fixation du prix, a été annulée début 2003.

Cette prise de conscience croissante des incertitudes quant au degré exact d'apport thérapeutique des nouveaux médicaments rend la question de leur niveau de prix encore plus sensible.

## Meilleur prix et comparaisons internationales

Plusieurs évolutions actuelles conduisent à se poser la question du « juste prix » des médicaments :

- l'internationalisation du marché pharmaceutique ;
- le développement des médicaments génériques ;
- l'accroissement des importations de médicaments dans certains pays, en particulier le Royaume-Uni, l'Allemagne et, désormais, les Etats-Unis ;
- enfin, l'accord-cadre entre l'Etat et l'industrie pharmaceutique, signé le 13 juin 2003, qui évoque la question des

comparaisons de prix à plusieurs reprises.

Ainsi : « *Les entreprises s'engagent à ce que le comité économique des produits de santé ait*

*accès aux informations relatives aux prix pratiqués dans les autres pays de*

*l'Union européenne* » (art. 1<sup>er</sup>) ;

« *L'entreprise s'engage à ce que le prix déposé soit cohérent avec les prix acceptés dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni* » (art. 4) ;

« *L'opposition du comité [au dépôt de prix] peut être fondée sur le caractère excessif du prix proposé au regard des prix pratiqués dans les quatre états de l'Union européenne susmentionnés* » (art. 4) ;

« *Les conventions garantissent pour les médicaments d'ASMR (3) égale ou supérieure à III, sur une période de 5 ans à compter de leur inscription au remboursement, que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables mentionnés à l'article 4* » (art. 11).

La comparaison des prix des médicaments constitue cependant un exercice périlleux sur le plan méthodologique, en raison de plusieurs paramètres.

Premièrement, la taille de l'échantillon. La segmentation du marché par différenciation des noms de marque, des tailles ou types de conditionnement, des dosages, des indications etc., rend difficile les comparaisons internationales. Ainsi, une étude d'Euro-Med-Stat portant sur les médicaments hypolipémiants (anti-cholestérol) en 2002 dans 15 pays européens a recensé 37 médicaments, dont 5 seulement sont commercialisés dans les quinze pays, et 18 n'existent que dans un seul pays. Le médicament hypolipémiant le plus diffusé se décline en 13 tailles de boîtes (variant de 10 à 112 comprimés). Enfin, sur l'ensemble de la population, le nombre de doses journalières recommandées (DDD) consommées pour 1 000 personnes peut varier du simple au quadruple d'un pays à l'autre.

Deuxièmement, la représentativité de l'échantillon de médicaments choisis. Une fois le périmètre de l'échantillon

choisi, plusieurs choix doivent encore être tranchés : choix des médicaments représentant les plus fortes dépenses et/ou les plus forts volumes de prescrip-

tions ; choix de médicaments selon leur ancienneté ou leur degré d'innovation ; choix d'in-

clusion ou non des médicaments génériques ou des médicaments importés (dont les prix, moins élevés, diminuent la moyenne des prix d'une classe donnée).

Troisièmement, le niveau de prix choisis (différents choix de prix sont possibles) :

- a) prix fabricant ou prix public (les prix publics sont plus significatifs si l'on se place du point de vue des payeurs ; toutefois, ils intègrent des niveaux de marge de distribution et de taxes différents, rendant les comparaisons internationales ardues ;

- b) prix à l'inscription ou prix moyens (intégrant les médicaments anciens) ;

- c) prix faciaux ou prix nets d'éventuelles remises - qui sont importantes dans les pays où le degré de liberté des prix est fort (Etats-Unis, Grande-Bretagne ou Allemagne) ; en France en revanche, les remises de fin d'année négociées avec les industriels représentent moins de 1 % des dépenses pharmaceutiques annuelles, soit 133 millions € sur 15 milliards € en 2002). Quatrièmement, les fluctuations des parités monétaires avec les pays hors zone euro. Ainsi, la forte appréciation de la livre sterling au milieu des années 90 a considérablement modifié les comparaisons de prix de médicaments entre la France et le Royaume-Uni, tandis que la hausse de l'euro depuis 2002 modifie à nouveau profondément le niveau des prix français par rapport aux prix britanniques et américains.

Cinquièmement, la difficulté d'effectuer des comparaisons multilatérales. Les études de comparaison internationale des prix de médicaments n'ont pu se réaliser, dans l'ensemble, que sur une base bilatérale, et non pas multilatérale. Ainsi, l'étude australienne du PBS (4)

(3) Amélioration du service médical rendu, critère utilisé par la Commission de la transparence pour classer les médicaments admis au remboursement par niveau d'innovation (il existe 5 niveaux d'ASMR).

(4) Pharmaceutical Benefit Scheme.

constate qu'une comparaison multilatérale des prix est quasiment impossible, seules des comparaisons bilatérales étant réellement fiables. En effet, sur les 584 présentations de médicaments (correspondant à 150 molécules) à comparer, seules 18 présentations étaient disponibles dans les sept pays à la fois. Les auditeurs australiens ont donc choisi de comparer les prix des présentations « deux à deux » ou « par paire » (Australie et un autre pays). Les rares comparaisons multilatérales existantes (comme celle du PPRS (5) britannique) portent sur un panier de biens très restreint.

## Les principaux enseignements des comparaisons internationales de prix

Malgré ces obstacles méthodologiques, certains enseignements se dégagent des études existantes de comparaison internationale des prix.

Les prix des nouveaux médicaments sont dans l'ensemble fixés en France à un niveau « cohérent » avec le marché européen. Ainsi, en 2003, la mesure de rattrapage des prix pour les médicaments innovants mis sur le marché depuis 1997 n'a concerné qu'une douzaine de spécialités, et pour un coût total limité à 0,2 % des dépenses de médicaments en ville. Par ailleurs, le système de « dépôt de prix », destiné à garantir aux médicaments innovants un « prix européen », a été peu utilisé. Prévu dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2003 et organisé par l'accord-cadre Etat-Industrie du 13 juin 2003, il ne concerne que les médicaments innovants, définis comme procurant une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure, importante ou modérée (6). Dès l'avis de la Commission de la transparence, l'entreprise peut déposer son prix, qui s'applique sans délai, sauf avis contraire du CEPS lorsque le prix excède la moyenne des prix de quatre pays de référence. En pratique, peu de prix ont été « déposés ». Cela est dû en partie au fait que, dans le cas de médicaments innovants pour pathologies graves, la

procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettait déjà aux malades d'en bénéficier rapidement, à l'hôpital et par la « rétrocession » du médicament à des patients non hospitalisés. Toutefois, il n'existe pas de « prix européen ». Même si une étude suédoise (7) semble déceler la constitution d'un couloir de prix de plus en plus étroit en Europe, l'étude du prix de quelques médicaments innovants montre une dispersion encore importante. Ainsi, pour deux médicaments très innovants admis au remboursement en 2003 (un immunomodulateur et un antirétroviral), l'écart de prix était respectivement de 40 % et de 45 % entre le moins cher et le plus cher parmi sept à dix pays européens, la France se situant dans la moyenne (8). D'une manière générale, les prix semblent fixés en fonction de la capacité à payer de chaque pays, d'où les écarts parfois importants.

Certains pays développés hors Europe ont des prix de médicaments plus bas qu'en France. L'Australie, qui ne dispose pratiquement pas d'industrie pharmaceutique, parvient à acheter ses médicaments remboursables à des prix en moyenne inférieurs aux prix français et doit importer l'essentiel des molécules. Les prix français sont entre 10 et 20 % supérieurs aux prix australiens en 2001, selon le PBS (9), évaluation économique pratiquée en Australie des coûts/bénéfices des 150 principaux médicaments remboursables, représentant 80 % des dépenses. La France paie ses médicaments innovants environ 10 % moins cher, mais elle paie les autres médicaments 20 % plus cher que l'Australie.

A la différence du Royaume-Uni ou de l'Allemagne, la France est réticente à s'engager dans une politique d'importation de médicaments de pays où ils sont moins chers. Ces importations ont été interdites jusqu'à un décret paru le 27 janvier 2004. Mais le code de la sécurité sociale tarde à être modifié pour autoriser le remboursement des médicaments importés. Symétriquement, pour éviter l'exportation de médicaments vers des pays à prix plus élevés, de nombreux labora-

toires imposent aux grossistes et aux officines un système de quotas d'approvisionnement (180 médicaments étaient concernés fin 2003) : ce contingentement des livraisons entraîne des ruptures d'approvisionnement dans les pharmacies d'officine. Des contentieux sont en cours à ce sujet. Le système de régulation des prix des médicaments est dichotomique en

### Il n'existe pas de « prix européen » des médicaments

France. Alors que les prix sont administrés pour les ventes en ville (16 milliards € de chiffre d'affaires en 2003 (10)), ils sont libres à l'hôpital (4 milliards € en 2003). Le marché hospitalier croît beaucoup plus vite que le marché du médicament en ville (en 2003, + 11,1 % contre + 6,1 %, selon le GERS). Cette situation est due au fait que la plupart des médicaments innovants et coûteux ne sont, en France, prescrits qu'à l'hôpital : ils appartiennent à la « réserve hospitalière » (catégorie juridique qui n'existe pas dans d'autres pays, comme l'Allemagne). L'appartenance à cette réserve hospitalière a jusqu'à présent été laissée à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques, conduisant, du fait de la liberté prix très favorable, à un gonflement important de cette « RH » et corrélativement de la « rétrocession » de médicaments achetés par l'hôpital à des patients non hospitalisés (financés sur l'enveloppe des soins de ville).

Cette rétrocession hospitalière, qui concerne notamment des médicaments coûteux, a progressé de + 30,1 % en 2003 et doublé entre 2000 et 2003, passant de 660 M€ à 1.310 M€, expliquant 28 % de la croissance des dépenses de médicaments remboursables.

(5) *Pharmaceutical Price Regulation Scheme*.

(6) Les médicaments ayant une ASMR III (modérée), pour être éligibles au dépôt de prix, ne doivent en outre pas dépasser un chiffre d'affaires de 40 M€ en troisième année de commercialisation.

(7) Rehnberg C, *A Swedish case study on the impact of the single european market on the pharmaceutical market*, R. Busse, IOS Press, 2002.

(8) Il s'agit de prix fabricant hors taxes : or les prix publics toutes taxes comprises peuvent diverger encore plus, du fait d'importantes différences de fiscalité et de marges de distribution en Europe.

(9) *Pharmaceutical benefits scheme*.

(10) Source GERS.

## La flexibilité à la baisse des prix demeure faible en France

Bien qu'il n'y ait aucune raison pour que les prix demeurent stables pendant tout le cycle de vie des produits, c'est pourtant la situation sur le marché des médicaments remboursés en France, et ce sur les trois principaux segments de ce marché.

Les médicaments pour lesquels des baisses de prix sont envisageables ne pèsent pas lourd dans les dépenses pharmaceutiques : les génériques (6,5 % des dépenses de médicaments remboursables à la mi-2004 (11)) ou les médicaments à ASMR insuffisant (6 à 7 % des dépenses totales). De plus, par une stratégie de transfert des prescriptions des produits généricables vers des

produits sous brevet, la part des médicaments généricables dans le marché global des médicaments remboursables est en baisse continue, de 26 % en 1998 à 12 % à la mi-2004.

S'agissant des médicaments innovants, le pouvoir de négociation des pouvoirs publics est traditionnellement faible, et l'est devenu encore plus avec les principes fixés dans l'accord-cadre de 2003 et le nouveau système du dépôt de prix. Reste la vaste catégorie des médicaments encore brevetés mais non-innovants (notamment les *me-toos*, médicaments analogues ou équivalents), dans laquelle la pression concurrentielle par les prix, demeure limitée en France, d'une part en raison de la réticence des instances régulatrices à reconnaître la notion d'équivalence thérapeutique, d'autre part en raison de l'absence d'importations parallèles sur le marché français jusqu'à pré-

sent. L'Allemagne vient d'adopter une législation, en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, permettant d'inclure des médicaments sous brevet dans les groupes de médicaments analogues ou *me-toos* soumis à un tarif de référence (*Festbetrag*). La plupart des firmes pharmaceutiques abaissent le prix de leur produit au niveau remboursé (12).

Les pouvoirs publics ont commencé à s'intéresser aux comparaisons internationales de prix des médicaments. Il reste à poursuivre cet effort de transparence et à en tirer les conclusions. ●

(11) CNAMTS, Point de conjoncture n° 28, août 2004.

(12) Ce niveau est calculé par des experts indépendants désignés par les représentants des médecins et des caisses d'assurance maladie, qui constituent d'abord des groupes de molécules considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique. Pour chaque groupe est fixé ensuite un tarif de référence, correspondant à la moyenne des prix situés dans le tiers le plus bas des prix.

# Vers une culture de l'évaluation économique des produits de santé par les politiques publiques ?

**Dans certains pays, notamment le Royaume-Uni, l'évaluation économique est reconnue et intégrée à la politique de santé.**

**En France, en revanche, la doctrine officielle en matière de remboursement et de tarification des biens de santé n'y fait guère référence.**

**On évoque souvent la faible crédibilité des études. Le refus de l'évaluation économique conduit cependant à des impasses et à des incohérences. Une prise de conscience s'impose.**

**par Claude Le Pen,  
Université Paris-Dauphine**

L'évaluation économique des biens de santé n'est rien d'autre que l'application des techniques de calcul économique - habituellement utilisées pour l'évaluation des investissements publics - aux décisions de prix, de remboursement et d'utilisation des biens de santé pris en charge par l'assurance maladie et bénéficiant donc à ce titre d'un financement collectif. Son cadre méthodologique est celui de

l'analyse coût-bénéfice, elle-même issue de la théorie normative de la décision publique (1), dont le principe simple et intuitif consiste à recommander l'adoption des projets dont le bénéfice pour la collectivité l'emporte sur le coût... L'application de ce principe, banale dans le secteur privé - la plupart des agents l'adopte spontanément - l'est beaucoup moins dans le secteur public où la décision est souvent soumise à des logiques politico-administratives dont on ne peut être certain *a priori* qu'elles servent l'intérêt général. L'évaluation économique établit ainsi des règles contraignantes et normatives de calcul d'une « bonne » décision publique.

## Les principes de l'analyse et leur transcription dans la pratique

L'analyse doit prendre en compte l'intégralité des coûts et des bénéfices, dits « sociaux » et non uniquement ceux qui incombent directement aux parties contractantes. Elle doit envisager les retombées sur les tiers, ce qu'on appelle en langage technique les « externalités » (2), qui seraient exclues d'un calcul « privé ».

Elle doit, en outre, envisager les conséquences à long terme des décisions et s'inscrire dans un horizon de temps défini par un taux d'actualisation social (*social rate of discount*) exprimant l'arbitrage que la collectivité opère entre un sacrifice présent et un bénéfice futur. L'horizon de temps de la décision publique n'est en effet pas nécessairement le même que celui de la décision

privée tel que le reflète la structure des taux d'intérêt du marché financier.

L'analyse doit aussi intégrer les coûts et bénéfices non monétaires, ce qui est particulièrement important pour des décisions affectant la santé (ou l'environnement) dont les principaux bénéfices se mesurent en quantité de biens pour lesquels il ne saurait exister de valorisation par le marché, par exemple les années de vie gagnées grâce à une intervention médicale coûteuse.

L'analyse doit enfin expliciter les éléments du calcul, de manière à permettre le contrôle démocratique de la décision.

Ces principes ont fait l'objet de plusieurs tentatives de transcription dans la pratique, au-delà du secteur sanitaire. La plus générale et la plus aboutie en ce qui concerne la France, a été, au début des années 70, l'implantation - ou la tentative d'implantation - de la démarche dite de « rationalisation des choix budgétaires » (RCB). Il s'agissait, à l'initiative du Président de la République de l'époque (Georges Pompidou) et de son ministre de l'Économie et des Finances (Valéry Giscard d'Estaing), de rendre l'action de l'État plus efficace et la sortir du cadre étroit du budget annuel d'un département ministériel. La RCB devait

(1) Voir, par exemple, Drèze J. et Stern N., *The Theory of Cost-Benefit Analysis*, in *Handbook of Public Economics*, Vol. 2, Auerbach A.J. et Feldstein M. (eds.), Elsevier Science, Amsterdam, 1987.

(2) Les externalités peuvent être positives (par exemple les effets de la vaccination sur les personnes qui ne se vaccinent pas) ou négatives (par exemple les effets sur l'emploi d'une mesure de déremboursement d'un médicament produit en France).

produire des plans pluriannuels et interministériels, poursuivant des objectifs explicites et quantitatifs et comportant les mesures sélectionnées pour leur contribution à l'atteinte de ceux-ci. Les résistances administratives et l'accroissement d'incertitude imputable au choc pétrolier de 1974 ont eu raison d'une démarche qui a connu cependant de notables succès : deux programmes sont notamment restés célèbres, le premier portant sur l'amélioration de la sécurité routière et l'autre sur la réduction de la mortalité périnatale.

Après une période d'oubli relatif, l'évaluation économique a refait surface dans les années 90, plus spécialement dans certains secteurs, comme la santé et l'environnement, où le besoin de rationalisation et de planification des politiques publiques se fait particulièrement sentir, en raison précisément de l'importance des bénéfices et coûts sociaux, de la longueur de la perspective temporelle et de l'ampleur des effets non marchands. Dans le domaine de la santé, on ne compte plus, depuis une dizaine d'années, les études de type coût-efficacité, coût-utilité ou coût-bénéfice (3) portant sur les technologies médicales, et tout particulièrement sur les biens de santé, médicaments et dispositifs médicaux.

## Une initiative du secteur privé

Contrairement aux années 70, l'initiative d'une évaluation économique dans le domaine de la santé est venue du secteur privé. Ce sont en effet les industriels de la santé (médicaments et dispositifs médicaux) qui ont promu l'évaluation économique dans l'objectif de convaincre les autorités de tutelle d'accorder à leurs produits les prix qu'ils demandaient, de les admettre au remboursement ou encore d'en approuver l'usage dans le cadre des recommandations de pratiques cliniques qui structurent de plus en plus la pratique médicale. Les industriels entendaient démontrer qu'il n'existait pas de contradiction entre leurs intérêts privés et l'intérêt collectif, dans la mesure où le bénéfice médical que la collectivité tirait de produits innovants compensait

largement le sacrifice consenti par l'octroi de prix rémunérateurs. Tel était - tel est encore souvent - le but des études d'évaluation économique.

De très nombreuses travaux, financés par des industriels, ont ainsi été réalisés par des équipes universitaires ou des cabinets de consultants, donnant naissance à une véritable discipline académique avec ses concepts, ses manuels (4), ses diplômes, ses experts, ses congrès. Des revues scientifiques spécialisées, comme *Pharmacoeconomics*, *Value in Health* ou *Medical Decision Making*, se sont développées à côté des grandes revues médicales traditionnelles qui ont également ouvert leurs colonnes à ces articles. Dans la plupart des grands pays occidentaux des groupes de travail ont publié des guides méthodologiques afin d'harmoniser les méthodes et d'accroître la crédibilité des résultats. En France, la principale société savante d'économie de la santé, le Collège des économistes de la santé (CES), a publié en 2003 un important document réalisé par une trentaine d'experts coordonnés par Gérard de Pourville et Emile Lévy qui actualisait une version antérieure de 1997 (5). Le CES assure en outre la maintenance de bases de données bibliographiques d'évaluation économique pour la France (base CODECS) et pour l'Europe (base EURONHEED) qui sont accessibles en ligne, à travers le site de l'INSERM pour ce qui concerne la première (6).

## Des reconnaissances diverses selon les pays

Face à ce mouvement, la réaction des instances de régulation a été diverse. Dans certains pays, notamment le Royaume-Uni, l'évaluation économique a été reconnue officiellement et s'est rapidement intégrée à la politique de santé. L'origine des études n'a pas fait obstacle à la prise de conscience, dans leur principe, et sous réserve d'analyse critique, elles pouvaient aider à la qualité de la décision collective.

Le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) créé en 1999 pour « promouvoir l'excellence clinique et l'usage efficace des ressources » au sein du système de santé britannique

(NHS), y a explicitement recours. Certaines de ses recommandations négatives, par exemple sur l'usage des interférons dans la sclérose en plaques, ont été motivées, non par l'absence d'efficacité des traitements, mais par le fait que leur coût paraissait trop élevé au regard du bénéfice clinique. Tel est, en effet, une des conséquences du « faut-il encore que le coût du traitement soit proportionné à ce bénéfice ! ». Les spécialistes britanniques discutent intensément du seuil d'acceptabilité. La valeur actuellement retenue, mentionnée dans divers documents, est de l'ordre de £ 30 000 par année de vie sauvée. NICE déconseillera donc un traitement dont le coût actualisé, calculé sur toute la durée de vie des patients et ramené au gain de survie qu'il procure (7), est supérieur à ce seuil. Cela correspondrait, dans la logique du calcul économique, à un usage inefficace des ressources, les sommes consacrées à un tel traitement pouvant être plus utilement allouées à d'autres maladies ou à d'autres patients où le bénéfice serait supérieur.

Si le NICE britannique est sans conteste l'institution publique qui a été le plus loin dans l'intégration du point de vue économique à la décision publique,

(3) Ces trois types d'étude diffèrent par la manière dont sont comptabilisés les effets non marchands. Ils sont traités en « unités naturelles » (années de vie sauvées par exemple) dans les études coût-efficacité, en indicateur de bien-être des patients dans les études coût-utilité et ils sont monétarisés dans les études coûts-bénéfices. Cela a une influence sur l'interprétation des résultats dont l'exposé sort du cadre du présent article. Cf. par exemple M. Drummond, B. O'Brien, G. D. Stoddart et G. Torrance : *Methods for the economic evaluation of health care programs*, 2<sup>e</sup> ed., Oxford University Press, Oxford, 1997.

(4) La référence est toujours M. Drummond et alii, op. cit.

(5) Le texte, en français en anglais, est disponible sur le site du CES : <http://www.ces-asso.org>.

(6) <http://www.inserm.fr/codecs>

(7) La méthode recommandée par le NICE, celle des Quality Adjusted Life Years (QALYs), permet de ramener à des gains nets de survie l'ensemble des effets des traitements, y compris ceux qui jouent sur la morbidité et sur la symptomatologie, et non directement sur la mortalité.

d'autres pays semblent prêts à suivre l'exemple : les Pays-Bas ont ainsi annoncé que les études d'évaluation économique deviendront obligatoires à partir de 2006 pour le remboursement de certains biens de santé notamment les plus coûteux. En Allemagne, en Scandinavie, des réflexions en ce sens sont en cours.

En France en revanche, la doctrine officielle en matière de remboursement et de tarification des biens de santé n'y fait guère référence, même si un groupe d'experts a été créé au sein de l'Agence du Médicament pour effectuer des analyses critiques des études soumises par les industriels.

On évoque souvent, pour expliquer ce désintérêt, les limites techniques des études : elles seraient faiblement crédibles ; elles reposeraient sur de nombreuses hypothèses et extrapolations ; les méthodes ne seraient pas assez robustes notamment en raison du recours fréquent à la modélisation ; des indicateurs de mesure du bénéfice clinique comme les fameux QALYs recommandés par le NICE seraient trop sommaires ; les données de coût trop fragiles ; les résultats obtenus dans certains pays guère transposables à la France, etc.

Ces objections techniques ne sont généralement pas décisives et pourraient aisément

trouver des réponses techniques. On ne voit pas pourquoi au demeurant une méthode de calcul du bénéfice médical pourrait être considérée comme valide en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas et pas en France. Une autre objection - pas davantage convaincante - tient au manque de contre-expertise et à l'absence de formation des décideurs publics. Si les pouvoirs publics étaient convaincus de l'utilité de l'évaluation économique des biens de santé, ils mettraient en place les institutions et les méthodes d'analyse nécessaires. Ce même raisonnement s'applique également à l'objection la plus courante, selon laquelle les études d'évaluation ne sont pas crédibles car le plus souvent financées par les industriels. Mais cela est vrai partout et n'empêche guère le NICE britannique de

procéder à de très rigoureuses contre-expertises. Pourquoi ne pourrait-il pas en être de même en France ?

On fait également ressortir qu'il est légitime que des facteurs autres que l'efficacité interviennent dans la fixation du prix, par exemple la taille du marché, le prix des produits concurrents ou les objectifs macro-économiques de croissance des dépenses de santé. C'est exact, mais rien n'empêche de les intégrer alors explicitement au calcul de la décision optimale.

## Une logique française particulière

La vraie raison du peu d'engouement pour les méthodes de l'évaluation économique dans notre pays n'est pas technique, ni même politique, mais culturelle. Nous avons en France - comme d'ailleurs dans les autres pays latins - une difficulté à admettre que le bénéfice médical d'un traitement, d'une part, et son coût économique, d'autre part, puisse être mis en balance.

La logique française se refuse, au moins officiellement, à des arbitrages de ce genre, qui constituent le cœur et la raison d'être de l'évaluation économique. Elle a recours, dans la législation comme

dans la pratique institutionnelle, à un processus dichotomique, qui sépare le temps de la décision médicale, prise ou recommandée par une commission d'experts sans compétence économique, et le temps de la décision économique qui est l'apanage d'une commission administrative dépourvue de compétence médicale. Tel est le modèle qui régit aussi bien le médicament que les dispositifs médicaux. En ce qui concerne le médicament, la commission d'expertise médicale est la « Commission de transparence » rattachée depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2005 à la Haute Autorité en Santé (HAS) créée dans le cadre de la récente réforme (loi du 13 août 2004). En ce qui concerne les dispositifs médicaux, c'est la « Commission d'Évaluation des Produits et Prestations de

Santé » (CEPP) également rattachée à la HAS. Ces deux commissions sont chargées d'évaluer le « Service Médical Rendu » par les biens de santé en dehors de tout critère économique. Il revient ensuite au « Comité Économique des Produits de Santé » (CEPS), une instance interministérielle sise au Ministère de la Santé, d'en fixer les tarifs au terme d'une négociation purement commerciale avec les fabricants.

La discussion parlementaire en août 2004 à l'occasion de la création de la Haute Autorité en Santé, a bien fait ressortir cette doctrine en n'accordant à cette dernière qu'une mission « scientifique », c'est-à-dire excluant toute considération économique. Le marchandage, le *trade-off*, entre efficacité et coût, qui constitue pourtant le fondement de la rationalité économique, est explicitement banni de la représentation française de la décision publique en matière de santé. Il est au contraire au cœur du mode de décision du NICE britannique.

Cette opposition a des conséquences pratiques. Le modèle français est sans doute moins restrictif que le modèle britannique. Tout traitement, pourvu qu'il rende un « service médical » suffisant, peut revendiquer une prise en charge, indépendamment de toute considérations de prix. Il revient ensuite à l'Etat d'obtenir ou d'imposer le prix qui lui semble compatible avec les équilibres financiers de la Sécurité Sociale. Le prix peut, certes, être d'autant plus élevé que l'apport médical est important. Mais rien n'y oblige l'Etat et la relation reste aléatoire.

Moins restrictif, le modèle français est sans doute également moins efficient sur le plan économique. C'est-à-dire qu'il ne garantit sans doute pas le meilleur résultat collectif au meilleur coût. Si la décision finale de tarification d'un bien de santé s'avérait économiquement efficiente - ce qui est fort possible - cela résulterait des hasards d'une négociation de prix dont l'issue est toujours contingente, et non de la logique intrinsèque du processus institutionnel de prise de décision. L'efficacité est possible mais le processus de décision n'est pas construit pour la produire.

## La France devant « l'heure des choix »

Cette méfiance à l'égard de l'évaluation économique s'accorde bien au discours politique qui, de manière constante, a toujours refusé l'idée d'opérer des choix économiques dans les prises en charge, assimilant à tort l'idée de choix à celle de « rationnement ». Elle s'accorde également à une certaine conception de la décision publique qui n'entend pas laisser grignoter son autonomie par des études normatives. Elle s'accorde enfin avec une tradition intellectuelle qui a du mal à considérer l'économie comme une science et l'économique comme une réalité objective. Pour le peuple de juristes que nous sommes, l'économie, en tant que

science comme en tant que réalité, n'est au fond que politique... L'objectivation de ses lois et mécanismes ne serait qu'illusion, au pire idéologie !

Bien entendu, le refus ou l'ignorance de l'évaluation économique expose à des impasses. Elle conduit à des incohérences quand certains produits comme le Viagra®, incontestablement « utiles » médicalement, ne sont pas pris en charge pour des raisons financières, au mépris donc de la doctrine officielle. Elle conduit à l'impuissance quand demain les possibilités de financement de tous les biens et services médicaux « utiles » auront été épuisées. Il faudra bien alors se mettre à

**Moins restrictif, le modèle français est sans doute également moins efficace sur le plan économique**

« l'heure des choix » et les meilleurs choix, du point de vue de l'efficacité comme de celui de l'équité, seront des choix fondés, explicitement ou non, sur les méthodes d'évaluation économique précisément conçue dans cette perspective. La doctrine française nous prépare mal à cette échéance qui est pourtant proche si l'on en croit les conclusions de l'excellent rapport qu'a produit le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie et qui appelait précisément à une double prise de conscience : celle de la nécessité des choix et celle de l'importance de l'efficacité comme critère de gestion du système de santé. ●

# Le médicament générique : des attentes à la réalité

**Le développement des médicaments génériques représente une perspective d'économies significative pour les assureurs publics et privés. L'enjeu actuel est donc d'inciter les acteurs à les utiliser. Mais le modèle du médicament générique pourrait être victime de l'avènement des biotechnologies.**

par **Romain Lesur,**  
*Economiste de la santé, THEMA*

**F**ace aux difficultés de financement des dépenses d'assurance maladie, le développement des médicaments génériques représente une solution presque idéale pour améliorer l'efficacité des dépenses publiques de santé. La période actuelle est caractérisée par un fort développement du marché potentiel des médicaments génériques : plusieurs médicaments générant des chiffres d'affaires importants voient ou vont voir leurs brevets tomber dans le domaine public et pourront donc être copiés.

## Le rôle crucial du brevet

L'analyse économique de la place du médicament générique est étroitement liée à la question des brevets qui occupent, dans le secteur de l'industrie pharmaceutique, une place cruciale et atypique par rapport aux autres secteurs industriels et ce, pour deux raisons principales :

- les coûts fixes de recherche et développement, et plus particulièrement ceux liés à la recherche clinique (essais sur l'être humain), sont extrêmement élevés ;

- une fois commercialisé, un nouveau médicament peut aisément être copié, sans que l'industriel fabriquant le générique supporte de coûts fixes très importants.

Cette structure de coûts fixes asymétrique entre la production de l'innovation et la production de la copie rend nécessaire la mise en place de brevets afin de préserver les incitations à l'innovation. La période de protection de l'innovation octroie ainsi à l'inventeur une rente de monopole qui lui permet de rentabiliser ses investissements. Une fois cette rentabilité assurée, la situation de monopole doit cesser afin de ne pas générer de trop grandes distorsions économiques et d'inciter les industries à produire de nouvelles innovations.

La fonction économique du médicament générique est donc de concurrencer le médicament original (également appelé princeps) afin que le prix de marché diminue. Cette mise en concurrence repose sur le principe que le médicament générique est reconnu comme étant substituable au princeps. La reconnaissance de la substituabilité entre deux médicaments repose généralement sur trois dimensions :

- la composition ;
- les effets sur la santé humaine (garanties en termes de sécurité, efficacité et bioéquivalence) ;
- le mode de délivrance.

La définition adoptée par le législateur français a évolué au regard des deux premières dimensions. A l'origine, la composition du générique devait être identique à celle du princeps et les études démontrant la bioéquivalence étaient de ce fait assez légères. Comme toute entreprise présente sur un marché

concurrentiel, certains laboratoires pharmaceutiques ont cherché à se différencier afin de se protéger de la concurrence. Ils ont ainsi adopté des stratégies de modifications de la composition de leurs médicaments sans que celles-ci aient d'impacts importants sur leurs effets. L'article 30 de la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie transpose en droit français la définition européenne des médicaments génériques et prévoit que « *les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité* ». Ainsi, la composition d'un médicament générique pourra différer de celle du princeps pourvu que le principe de bioéquivalence soit respecté et que des garanties concernant l'efficacité et la sécurité soient apportées. Evidemment, les coûts des tests visant à faire la preuve de cette équivalence seront plus importants qu'ils ne le sont pour des médicaments ayant des compositions identiques et peut donc freiner l'entrée sur le marché de génériques, ceux-ci ne disposant pas toujours d'une part de marché importante.

Il faut signaler en dernier lieu que la *Food and Drug Administration* prend parfois en considération le processus de production afin de garantir une équivalence avec le médicament de référence.

## Prix du médicament original et du générique

La définition du médicament générique étant établie par le législateur et les garanties concernant la substituabilité du générique apportées par le régulateur, il est utile d'examiner la façon

dont réagit habituellement le marché lorsque des génériques font concurrence au médicament original. L'essentiel des constats empiriques présentés ici ont été établis sur le marché américain du médicament, qui a comme spécificité d'avoir des prix libres.

Généralement, les médicaments génériques ne font qu'assez peu l'objet de publicité, celle-ci étant surtout le fait des princeps qui sont le plus souvent associés à un nom de marque. Les premiers génériques sont introduits sur le marché à un prix de 30 % à 60 % inférieur à celui du princeps. Plus le nombre de génériques présents sur le marché est élevé et plus leur prix est faible. Une fois le nombre de génériques stabilisé, le prix de ceux-ci représente environ 30 % du prix initial du princeps.

Paradoxalement, le prix du princeps ne baisse pas lorsque des génériques entrent sur le marché : il reste stable, voire augmente. Ce phénomène s'explique par le fait qu'une partie des consommateurs (la part de marché finale du princeps peut avoisiner les 10 %) restent attachés à la marque et sont donc peu sensibles au prix du princeps. Il est alors plus profitable pour le fabricant du princeps de servir une faible part du marché à des prix élevés plutôt que d'aligner son prix sur ceux des génériques.

Ces constats, établis sur le cas du marché américain du médicament, diffèrent des faits constatés sur le marché français : la mise en place des tarifs forfaitaires de remboursement (voir *infra*) semble avoir plutôt entraîné une baisse du prix des princeps. Ce décalage dans la stratégie de fixation de prix du princeps provient sans doute de la possibilité qu'ont, aux Etats-Unis, les laboratoires pharmaceutiques d'effectuer de la promotion directe auprès des consommateurs.

## Des perspectives d'économies significatives pour la France

L'ensemble de ces constats n'est établi que dans le cadre d'un marché où les prix sont libres et a donc peu de portée dans le cadre du marché français du médicament puisque les prix des médi-

caments remboursables par l'assurance maladie sont réglementés. Le nombre de médicaments dont les brevets tomberont dans le domaine public ces prochaines années permet d'attendre des économies substantielles pour l'assurance maladie. Le potentiel d'économies pour l'assurance maladie se calcule en référence à la situation dans laquelle les médicaments, tombés dans le domaine public, seraient remboursés au prix de leur générique le moins cher. D'après la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale, sur un potentiel de 800 à 870 millions d'euros, l'assurance maladie a réalisé, en 2003, des économies d'environ 500 millions d'euros liées aux génériques. Fin 2008, le potentiel d'économies pourrait atteindre environ 1,2 milliard d'euros, plusieurs brevets importants devant tomber dans le domaine public.

Ces estimations ont été réalisées en considérant que la taille du marché de chaque produit concerné évoluera suivant la même tendance que ces dernières années, ce qui exclut de fait, qu'un traitement bénéficiant d'un brevet vienne concurrencer ces anciennes thérapeutiques.

Ce potentiel dépend également des prix relatifs des médicaments génériques par rapport à leur original, et donc de la politique de régulation des prix. Les estimations précédentes ont été réalisées en considérant inchangées les pratiques actuelles de fixation des prix en matière de génériques. Bien évidemment, plus les prix des futurs génériques seront bas, plus les économies potentielles seront élevées.

## Réduire les barrières à la substitution

Une fois ce constat établi, force est de reconnaître que les économies effectivement réalisées compteront plus pour l'assurance maladie que les économies potentielles. Pour que les médicaments génériques génèrent les économies attendues, il est tout d'abord nécessaire de lever les barrières existantes à la substitution du générique au princeps. Celles-ci proviennent du fait que les médecins prescrivent traditionnellement les médicaments en nom de

marque et que les pharmaciens sont normalement tenus de délivrer le médicament prescrit. Ces dernières années, la France a suivi le mouvement engagé dans de nombreux pays et a pris deux mesures visant à réduire ces barrières à la substitution :

- depuis 1999, autoriser les pharmaciens à substituer un générique à son princeps (article 29 de la LFSS 1999) ;
- inciter, de façon collective, les médecins à prescrire en dénomination commune internationale (DCI), c'est-à-dire prescrire le nom de la molécule au lieu du nom de marque.

Il faut noter que ces deux mesures permettent de lever les barrières à la substitution mais n'imposent ni la prescription en DCI ni la substitution par le pharmacien, qui représenteraient des contraintes fortes imposées aux prescripteurs et aux distributeurs permettant de généraliser la substitution des génériques.

Afin d'accroître le taux de pénétration des génériques sur le marché, deux stratégies sont habituellement empruntées par les assureurs :

- systématiser la substitution en mettant en place des mécanismes automatiques grâce, par exemple, à des logiciels d'aide à la prescription (traduisant directement la prescription en DCI) ou bien à l'aide de robots distributeurs dans les officines ;
- mettre en place des mécanismes incitatifs envers les prescripteurs, les distributeurs ou les consommateurs ;

D'un point de vue économique, il est difficile de déterminer si l'une de ces deux stratégies domine l'autre. Le générique étant scientifiquement reconnu comme équivalent au princeps, il pourrait sembler optimal d'affecter l'intégralité des ressources financières au médicament le moins coûteux.

En revanche, on constate qu'il existe toujours des malades qui achètent le médicament original au lieu de la copie et qui supportent donc le surcoût associé au princeps. Ce constat ne signifie toutefois pas que les malades expriment une demande spécifique envers les princeps, puisque la demande de médicaments est un mécanisme complexe faisant également intervenir les prescripteurs et les pharmaciens. Dès lors, il appartient aux assureurs de définir leurs

propres stratégies en matière de médicaments génériques et d'imposer la substitution s'ils estiment que cela est nécessaire.

## La mise en place microéconomique des incitations à la substitution

Concrètement, les incitations à la substitution peuvent prendre différentes formes et s'analysent suivant deux dimensions :

- les agents économiques concernés par les incitations financières (prescripteurs, distributeurs ou malades) ;
- le partage des bénéfices liés à l'utilisation des génériques entre l'assureur et les agents concernés par les incitations. D'un point de vue économique, les incitations devraient, de toute évidence, prioritairement porter sur les véritables décideurs de la dépense, à savoir les prescripteurs. Or, au nom d'un sacro-saint principe de liberté de prescription, qui exprime finalement un refus collectif des prescripteurs d'assumer les conséquences financières de leurs actes, toute incitation individuelle portant sur les médecins a jusqu'ici été écartée en France.

En matière de partage des bénéfices, il existe deux types de mécanismes incitatifs.

On trouve, d'une part, des mécanismes garantissant à l'assureur de bénéficier des économies liées au générique, qu'il y ait substitution ou non ; l'assureur finance alors uniquement une dépense équivalente à celle d'un générique. Si les incitations portent sur les malades, ce mécanisme prend la forme d'un prix de référence servant de base au remboursement (c'est le cas en France depuis 2003 par le biais des « tarifs forfaitaires de responsabilité » pour les médicaments ayant un faible taux de pénétration du générique). Aux Etats-Unis, ces mécanismes sont également appliqués aux médecins et aux pharmaciens et prennent alors la forme de « coûts maximums autorisés » : les assureurs (pratiquant le tiers-payant) imposent ces plafonds aux médecins ou aux pharmaciens qui supportent alors l'éventuel surcoût s'ils refusent de substi-

tuer. Ces mécanismes permettent de garantir à l'assureur de dégager l'intégralité des économies liées aux génériques sans pour autant imposer une substitution. Mais les effets de ces mécanismes sur les stratégies de fixation des prix des génériques mériteraient d'être évalués précisément.

Il existe, d'autre part, des mécanismes faisant coïncider les intérêts des agents avec celui de l'assureur : aux Etats-Unis, certains médecins et pharmaciens reçoivent des primes en fonction de leurs taux de prescription de génériques. L'assureur peut également utiliser le système de marges afin d'inciter les pharmaciens à substituer des génériques au principe : au pire en égalisant les marges entre génériques et principes, au mieux en mettant en place un intéressement.

Dans le secteur du médicament générique, les assureurs ne sont pas les seuls acteurs à être incités à développer le médicament générique : les fabricants de génériques ont également tout intérêt à ce que la substitution soit importante. En terme de moyens d'actions, il est beaucoup plus efficace pour ceux-ci d'agir directement sur les pharmaciens plutôt que de tenter de modifier les comportements des malades ou des prescripteurs via, par exemple, des actions de promotion. Concrètement, les fabricants de médicaments génériques utilisent en France un système de « marges arrière » afin d'inciter les pharmaciens à promouvoir leurs produits. Ces marges arrière peuvent alors représenter jusqu'à 60 % du chiffre d'affaires de certains médicaments et le montant total des marges arrière représente plus de 300 millions d'euros. Finalement, il apparaît clairement que le médicament générique pourra aider l'assurance maladie à assainir sa situation financière à court terme pourvu que les acteurs soient incités à les utiliser. Toutefois, l'essor des médicaments issus des biotechnologies fait peser de fortes incertitudes sur les perspectives à long terme du médicament générique.

## Le générique pourra-t-il perdurer ?

L'existence du médicament générique repose, d'un point de vue économique,

sur la capacité de produire des copies d'un médicament innovant ainsi que sur une forte asymétrie des coûts fixes entre la production de l'innovation et la production de la copie (voir *supra*). Or, ces deux conditions pourraient ne pas s'appliquer dans le cadre des médicaments issus des biotechnologies qui représenteront la plupart des innovations à venir.

La capacité de produire des copies d'un médicament issu des biotechnologies est une question faisant l'objet de débats dans la communauté scientifique. Les arguments des experts estimant que produire un médicament générique d'un « biomédicament » sera peu vraisemblable sont les suivants :

- les principes actifs concernés sont, relativement aux médicaments actuels, de grosses molécules complexes à produire et encore plus complexes à reproduire à l'identique ;
- des modifications mineures dans le processus de production peuvent engendrer des modifications majeures en terme de sécurité et d'efficacité ;
- la reconnaissance de la substituabilité sera beaucoup plus longue à établir. *A contrario*, certains scientifiques considèrent que les biomédicaments pourront être « génériqués » :
- il existe d'ores et déjà des équivalents thérapeutiques pour certains biomédicaments : hormones de croissance, insuline, EPO... ;
- il existera toujours des « *blockbusters* » (produits à fortes ventes) parmi les biomédicaments, attirant de ce fait des concurrents potentiels sur ces produits.

Il est donc délicat de conclure sur la capacité qu'aura le modèle des médicaments génériques à survivre à l'avènement des biomédicaments. Il semble, en tout cas, fort vraisemblable que les tests de bioéquivalence qui seront demandés par les autorités sanitaires seront plus importants qu'à l'heure actuelle et, donc, que la dissymétrie entre les coûts fixes sera moins élevée.

Dès lors, il n'est pas exclu que dans la nouvelle économie du médicament, la pression des médicaments génériques soit beaucoup moins forte qu'aujourd'hui. ●

# Le commerce parallèle des médicaments dans l'Union européenne : un fléau utile ?

**Après trente ans de jurisprudence communautaire favorable aux importations parallèles de médicaments, on constate que les bénéfices qu'elles apportent à la construction européenne, aux États et aux patients sont fort limités au regard des inconvénients qu'elles induisent pour les entreprises innovantes au détriment de la recherche. Cette approche, acceptable dans une optique de progression du marché commun entre États fortement intégrés et en l'absence de problèmes de santé publique majeurs, est remise en doute dans l'Europe élargie. Un revirement important de jurisprudence est souhaitable.**

**par Blandine Fauran,  
Directeur juridique et fiscal,  
Leem / Les entreprises  
du médicament**

**L**a Communauté européenne a parmi ses missions essentielles la mise en place d'un marché intérieur unifié, dans lequel personnes, marchandises, services et capitaux doivent circuler librement. S'agissant des

marchandises, le Traité instituant la Communauté européenne organise la suppression de toutes les entraves aux échanges commerciaux dans le marché intérieur, qu'il s'agisse de droits de douanes ou de toute restriction quantitative à l'importation ou à l'exportation (article 28 du Traité). Les mesures restrictives sont possibles (article 30) mais doivent être justifiées pour des raisons tenant notamment à la protection de la santé publique ou de la propriété industrielle, et doivent être nécessaires et proportionnées à l'objectif poursuivi. Cette libre circulation des marchandises s'applique à l'ensemble des échanges commerciaux, dans le cadre des réseaux de distribution mis en place par les producteurs. Elle bénéficie également à des opérateurs qualifiés de « parallèles », hors des réseaux des fabricants, et qui, tirant profit des différences de prix d'un État à l'autre, font jouer la concurrence en s'approvisionnant sur les marchés à bas prix pour revendre sur les marchés à prix élevés.

## 1974/2004 : 30 ans de jurisprudence favorable aux importations parallèles

Les importations parallèles ont, depuis les premiers pas de la construction européenne, été considérées comme l'un des facteurs d'intégration du marché, preuve de la vivacité de la concurrence sur un territoire économique élargi.

Or, on atteint là immédiatement la spécificité des importations parallèles de médicaments : les médicaments restent quasiment l'un des derniers secteurs industriels dont les prix sont réglementés dans certains États de l'Union européenne. La situation n'est cependant

pas uniforme dans l'Union européenne, les États restant libres de leurs systèmes de maîtrise de dépenses de santé. Il en résulte une coexistence persistante de régime de fixation de prix réglementés et de systèmes de prix libres. Les niveaux des prix des médicaments dans la première catégorie de pays sont substantiellement moins élevés que dans la deuxième catégorie. Cette situation perdure toujours, même si certains pays, dont la France, ont relevé depuis plusieurs années le niveau de ses prix.

Les importations parallèles ont donc commencé à se développer sur ce terrain, dans une Europe alors jeune et comprenant un nombre limité d'États. Les premières questions posées à la Cour en matière d'importations parallèles l'ont été en 1974, à propos de médicaments, dans une Europe qui venait juste de s'étendre à neuf États.

Au cours des trente dernières années, la Cour saisie régulièrement sur ce sujet, a développé une construction juridique très favorable aux importateurs parallèles (1) et ce au détriment des entreprises pharmaceutiques, sur un postulat de départ qu'elles ne maîtrisent pas, à savoir la différence des niveaux de prix entre États, due aux politiques nationales en matière de maîtrise des dépenses de santé.

Aujourd'hui, les importations parallèles de médicament représentent environ 5 % du marché européen, soit 4,3 milliards d'euros (2). Les États dans lesquels les importations parallèles sont les plus élevées en valeur sont le Royaume-Uni (2 154 M€), l'Allemagne (1 332 M€), la Suède (288 M€) les Pays Bas (267 M€), le Danemark (178 M€) et la Norvège (78 M€). Au Royaume-Uni,

(\*) LEEM : Les entreprises du médicament.

(1) Construction consolidée dans plusieurs communications de la commission européenne (6 mai 1982 remplacée par une communication du 30 décembre 2003).

(2) Source IMS Health.

les importations parallèles représentent près de 20 % du marché domestique et près de 12 % au Danemark. Les pays sources de commerce parallèle sont les pays à bas prix : Espagne, Grèce, Italie, Portugal, mais aussi France, pays auxquels s'ajouteront probablement la plupart des Etats issus du dernier élargissement.

Le recul que l'on a maintenant sur le phénomène des importations parallèles, et les bénéfices (pour la construction européenne, les Etats et les patients), comme on le verra limités, qu'elles apportent au regard des inconvénients importants qu'elles induisent, conduisent à se demander s'il n'aurait pas été plus opportun d'en limiter les conséquences par des dérogations aux principes du droit communautaire justifiées par les spécificités économiques du marché du médicament.

En tout état de cause, le dernier élargissement de l'Union européenne à dix nouveaux Etats pour lesquels l'acquis communautaire, notamment en matière de santé publique, n'est pas encore intégré, conduit à se demander si l'appréhension de la problématique des importations parallèles de médicaments dans une Europe à vingt cinq ne doit pas être maintenant repositionnée.

Trois catégories principales d'arguments juridiques ont été évoquées devant la Cour pour tenter de justifier des restrictions au principe de libre circulation : des arguments d'ordre économiques tirés de la disparités des politiques de prix des Etats, des arguments de santé publique et des arguments de propriété intellectuelle.

### **Non reconnaissance d'une spécificité des importations parallèles de médicaments**

Dans le cadre d'une Communauté européenne en cours de construction, la Cour de Justice a très rapidement pris le parti, dès 1974 (3), de ne pas reconnaître de spécificité aux importations parallèles de médicaments, notamment en rejetant les arguments invoqués par les entreprises pharmaceutiques tirés de l'absence d'harmonisation des régle-

mentations de prix au plan européen générant des disparités de prix dont elles n'avaient pas la maîtrise.

Cette position fut confirmée plusieurs fois depuis, et notamment en 1996 (4), lorsque la Cour a souligné qu' : « *Il est vrai que, notamment sur le marché des produits pharmaceutiques, de telles différences de prix peuvent résulter de facteurs*

*sur lesquels les titulaires des marques n'exercent aucun contrôle, en particulier des réglementations divergentes dans les Etats membres et relatives à la fixation des prix maximaux, des marges bénéficiaires de grossistes en produits pharmaceutiques et des pharmacies ou des montants maximaux de remboursement de frais médicaux sous les régimes d'assurance maladie. Or, il doit être remédié aux distorsions causées par une réglementation différente sur les prix dans un Etat par des mesures prises par les autorités communautaires, et non par l'introduction par un autre Etat membre de mesures incompatibles avec les règles de la libre circulation* ».

Cette position va cependant peut-être être remise en cause dans une affaire en cours évoquée plus loin (5).

### **Santé publique et libre circulation : un équilibre fragile au regard de la proportionnalité**

Les médicaments sont soumis à des réglementations particulièrement strictes, d'origine communautaire, qui visent à assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits (6). La question s'est plusieurs fois posée de savoir dans quelles mesures les importateurs parallèles étaient astreints au respect de ces réglementations, à partir du moment où les fabricants assument l'essentiel de la responsabilité pharmaceutique. La Cour de justice a été donc de nombreuses fois appelée à examiner les mesures de restrictions, pour des raisons de santé publique, admissibles en terme de proportionna-

lité au regard des exigences de la libre circulation.

La jurisprudence en la matière a connu une évolution par phases successives, allégeant progressivement les obligations pesant sur les importateurs parallèles par rapport à celles pesant sur les fabricants. La Cour a commencé par admettre le droit pour les opérateurs parallèles

de ne pas être soumis à certaines obligations incombant au fabricant. Dès 1976 (7), la Cour reconnaissait déjà aux importateurs la faculté de ne pas fournir l'ensemble de la documentation relative au produit importé (déjà fournie par le fabricant aux autorités sanitaires) lorsqu'il ne présente aucune différence avec le produit commercialisé localement et qu'il est fabriqué par le même laboratoire pharmaceutique.

L'étape suivante a été de retirer la condition d'identité de fabricants d'un médicament déjà commercialisé dans l'Etat d'importation s'il n'existait aucune variante nationale du médicament (8), et d'accepter ensuite, dans les mêmes conditions, les variantes nationales (9) (modification des excipients ou du processus de fabrication).

Puis, dans un arrêt de 2002 (10), la Cour a estimé que l'autorisation d'importation parallèle ne cessait pas d'être valide à partir du moment où l'autorisation de « référence » dans l'Etat d'importation avait été retirée par son titulaire pour des raisons de stratégies commerciales. Autrement dit, l'un des prérequis établis depuis toujours de l'exigence d'une AMM pour un produit identique dans le pays d'importation a été supprimée. Enfin, dans un arrêt de 2004 (11), la Cour a supprimé la condi-

(3) Affaire 15/74 Centrafarm/Sterling Drugs, 31/10/1974.

(4) Affaire -427/93, Bristol-Myers Squibb/Paranova, 11/07/1993.

(5) C-53/03

(6) Directive 2001/83 du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire des médicaments à usage humain, modifiée par la directive 2004/27 du 31 mars 2004, JOCE 31 mars 2004.

(7) CJCE de Peijper, aff 104/75 du 26 mai 1976.

(8) CJCE Smith & Nephew, C-201/94, 12 novembre 1996.

(9) CJCE, 16 décembre 1999, Rhône Poulenc.

(10) CJCE Ferring, 10 septembre 2002, C-172/00.

(11) CJCE Kolhpharma, 1<sup>er</sup> avril 2004, C112/02.

tion d'origine commune du produit importé et du produit commercialisé localement, sous réserve toutefois que l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité réalisée pour le médicament déjà autorisé puisse, sans aucun risque pour la santé publique, être utilisée pour le médicament concerné par la demande d'AMM. Cette condition avait pendant longtemps été considérée comme une garantie de sécurité des produits.

### **Le reconditionnement : quelles limites en termes de santé publique ?**

Les emballages des médicaments pouvant varier d'un Etat membre (12) à l'autre, le reconditionnement peut être parfois nécessaire pour faciliter la commercialisation des médicaments importés. Une jurisprudence abondante de la Cour s'est développée sur la compatibilité des actes de reconditionnement avec les exigences de protection de la santé publique (et également avec celles de la propriété intellectuelle, comme on le verra plus loin).

La Cour valide les actes de reconditionnement qui n'affectent pas l'état originnaire du produit, c'est-à-dire notamment qui ne touchent pas à l'emballage primaire directement en contact avec le produit. Ainsi, la Cour a d'abord admis le suremballage (les plaquettes de médicaments glissées dans des boîtes plus grandes ou plus petites) sous réserve qu'un certain nombre de mentions relatives à l'identification de l'importateur parallèles soient prévues (13). Mais en 1996, dans plusieurs affaires jointes (14), elle a admis - sous le contrôle des juges nationaux - que les importateurs pouvaient couper les plaquettes (ce qui pose tout de même des problèmes lorsque cela fait disparaître les numéros de lots estampés sur les plaquettes ou les jours de prise pour certains médicaments), apposer des étiquettes nouvelles sur des fioles et ampoules, en les déplaçant de leur réceptacle d'origine et en les y remplaçant, coller de nouvelles étiquettes sur les médicaments, introduire ou remplacer un dispositif d'administration du médicament. Certes, dans sa communication de 2003 sur les importations parallèles

(15), la Commission souligne que ces actes ne peuvent en aucun cas altérer l'état originnaire du produit, auquel cas les fabricants pourraient s'y opposer sous le contrôle des juges nationaux, mais il n'en

demeure pas moins que les actes admis par principe n'apparaissent pas toujours compatibles avec les exigences de qualité et de sécurité applicables à toute manipulation sur des médicaments. Même si la Cour prévoit un certain nombre de verrous de protection dans sa jurisprudence, on ne peut que constater qu'au nom de la libre circulation et de la proportionnalité, un certain nombre de principes de protection et de précaution en matière de santé publique ont été allégés.

### **Propriété intellectuelle : l'érosion progressive des droits des titulaires**

Les médicaments font l'objet de droits de propriété industrielle (brevets, marques) qui confèrent par définition un monopole territorial permettant à leurs titulaires d'empêcher l'importation de produits enfreignant ces droits. Les droits de propriété intellectuelle comportent également intrinsèquement des garanties de qualité et d'origine. Les conditions de la compatibilité de ces droits avec une libre circulation dans un marché unique restaient donc à préciser. Ce qui fut fait dès 1974, avec deux arrêts de principe, fondateurs de toute la jurisprudence de la Cour en la matière. Sur la base de cette jurisprudence, on ne peut que constater que la Cour a progressivement érodé les droits de propriété industrielle pour permettre le développement des importations parallèles de médicaments.

Dégagé dans deux arrêts de 1974 (16), le principe de l'épuisement des droits à la première mise en circulation est le « critère de partage » entre la protection des droits de propriété intellectuelle, qui confère un monopole géographique à son titulaire, et la libre circulation : Lorsqu'un produit a été mis sur le marché par le titulaire d'un droit

ou avec son consentement (un licencié, par exemple), le titulaire ne peut ensuite s'opposer à ce que ce produit circule librement dans l'Union européenne. Ce principe, dégagé à l'origine à propos de deux

affaires relatives à des médicaments (l'une portant sur les brevets, l'autre sur les marques) a depuis été toujours maintenu par la Cour.

Le principe n'est cependant pas absolu, car le Traité (article 30) prévoit la faculté pour les Etats de prévoir des mesures restrictives, dérogoires à la libre circulation, notamment pour des raisons de protection la propriété intellectuelle, sous réserve qu'elles ne constituent ni un moyen de discrimination arbitraire ni une restriction déguisée dans le commerce entre les Etats membres. Toute la jurisprudence de la Cour depuis 1974 consistera à déterminer le champ de ces restrictions admises au regard de la protection de la propriété intellectuelle. Force est de constater que le champ est étroit.

Sur la base de sa jurisprudence de 1974, la Cour a régulièrement apporté des interprétations restrictives des principes généraux liés à la protection de la marque, tels qu'exprimés notamment par la directive de 1988 sur les marques (17).

Dès les premiers arrêts ayant eu à se prononcer sur la question, la Cour a considéré que les importateurs (sous réserve des considérations de santé publique mentionnées plus haut) pouvaient commercialiser le produit sous un emballage différent de celui d'origine. En 1981 (18), la Cour a admis que les importateurs pouvaient sortir les plaquettes de leur conditionnement d'origine, et les introduire dans une

**Aujourd'hui, les importations parallèles de médicaments représentent environ 5 % du marché européen, soit 4,3 milliards d'euros**

(12) Il convient de rappeler que le contrôle des conditionnements incombe aux autorités sanitaires, et est adapté en fonction des spécificités nationales.

(13) CJCE Hoffmann Laroche/centrafarm, 23 mai 1978, Aff.102/77.

(14) CJCE 11 juillet 1996, C-427/93, C-429/93, C-436/93).

(15) Bruxelles, 30.12.2003, COM (2003) 839, final.

(16) Centrafarm Winthrop Aff 16/74 et Centrafarm Sterling Drugs Aff 15/74, 31/10/2004.

(17) Directive n°89/104 du 21 décembre 1988.

(18) CJCE Pfizer/Eurimpharm, 3 décembre 1981, Aff. 1/81).

nouvelle boîte de leur conception, laissant apparaître, à travers une face transparente, la marque et la dénomination du fabricant, et sur laquelle figurait des informations quant à l'identification de l'auteur de l'importation.

Dans les arrêts de 1996 précités, la Cour a estimé que

le fabricant ne pouvait s'opposer à l'importation sur la base de motifs de propriété intel-

lectuelle que si la présentation du produit reconditionné était telle : « ...qu'elle puisse nuire à la réputation de la marque et à celle de son titulaire. Ainsi, l'emballage ne doit pas être défectueux, de mauvaise qualité ou de caractère brouillon. » L'importateur parallèle doit être en mesure de fournir au fabricant sur sa demande un échantillon du produit reconditionné.

L'étape suivante a été d'admettre le remplacement pur et simple de la marque par l'importateur, sous réserve que cela soit « objectivement nécessaire », lorsque le médicament est commercialisé sous des marques différentes dans les Etats membres (19) (pour des raisons de disponibilité de marques ou de langue, notamment). La notion de caractère « objectivement nécessaire » a été explicitée par la Cour, et est remplie si « ... l'accès effectif au marché concerné ou à une proportion importante de celui-ci doit être considéré comme entravé à cause d'une forte résistance d'une proportion significative de consommateurs à l'égard des médicaments réétiquetés » (20).

## Dix fois plus de profits pour les importateurs que les économies réalisées par les systèmes de santé

Ces importations parallèles ont-elles bénéficié à la construction européenne, à la collectivité, aux patients, ou bien leur développement a-t-il principalement profité à leurs auteurs, en entraînant seulement un déplacement de parts de marché ? Les institutions communautaires à l'époque n'ont pas

entendu faire du médicament une dérogation malgré leur reconnaissance de son particularisme.

Les inconvénients des importations parallèles pour les entreprises pharmaceutiques sont connus, notamment les inconvénients financiers (pertes financières pour les entreprises innovatrices pouvant avoir des conséquences négatives sur l'incitation à

innover et déstabilisation des politiques de prix des groupes internationaux). Elles peuvent également poser des problèmes importants de santé publique, par la réduction du stock de médicaments disponibles pour le marché domestique dans les pays fortement exportateurs parallèles (le cas s'est notamment présenté en Grèce), pouvant entraîner une déstabilisation de l'offre sur le marché national, directement préjudiciable à la santé publique (et qui, lorsqu'elle se produit, conduit les autorités sanitaires à percevoir différemment le problème du commerce parallèle...).

Les avantages mis au crédit des importations parallèles sont essentiellement le développement et l'intégration du marché unique européen, une baisse des dépenses publiques due aux économies réalisées sur les différences de prix et une compétition accrue entre les entreprises.

On a vu plus haut que l'effet sur la concurrence était discutable, compte tenu du fait les différences de prix ne sont pas maîtrisées par les entreprises, mais par les Etats. En ce qui concerne les économies réalisées dans les dépenses publiques et les bénéfices pour les patients, l'apport réel des importations peut également être discuté : une étude récente, bien documentée, réalisée par la London School of Economics (21) démontre que, même si des économies sur les dépenses de santé sont réalisées dans les pays récepteurs d'importations parallèles, le bénéfice est bien plus important pour les importateurs parallèles eux-mêmes. Sur les 6 Etats et 19 produits étudiés, l'ensemble des économies pour les systèmes d'assurance maladie représentent environ 0,8 %. Par exemple, dans les

pays les plus fortement consommateurs d'importations parallèles, les économies directes pour l'Etat sont de 17,7 millions d'euros en Allemagne, 12,7 millions d'euros aux Pays-Bas, 6,8 millions d'euros au Royaume-Uni.

Les pharmaciens, dans quelques rares cas, bénéficient des économies réalisées, lorsque l'organisation des systèmes d'assurance maladie leur permet d'en conserver une partie (22). Quant aux patients, ils ne bénéficient qu'indirectement du système, par la baisse potentielle des dépenses d'assurance maladie ; ils n'en bénéficient pas directement financièrement, les économies étant au mieux faites par les organismes d'assurance maladie et les pharmaciens. Ils ne profitent pas non plus d'un meilleur accès au médicament du fait d'importations parallèles.

Les profits les plus importants sont réalisés par les importateurs parallèles, et sont sans commune mesure avec les économies sur les budgets publics. Les exemples démontrent qu'en Allemagne (23), les bénéfices pour les importateurs se sont élevés à environ 90 millions d'euros, au Royaume-Uni autour de 500 millions d'euros et aux Pays Bas à près de 47 millions d'euros, à mettre en regard des chiffres d'économies pour l'assurance maladie cités ci-dessus.

Au total sur 2002, il résulte de l'étude précitée que les profits réalisés par les importateurs parallèles dans les 6 pays étudiés s'élevaient à environ 700 millions d'euros, soit dix fois plus que les économies réalisées par les systèmes de santé. A ces profits correspondent des pertes corrélatives des entreprises pharmaceutiques. Ces pertes sont susceptibles d'avoir des conséquences sur l'accès à l'innovation en Europe : les entreprises seront probablement moins enclines à lancer de nouveaux produits dans les pays susceptibles d'engendrer une exportation parallèle importante et d'une manière plus générale, donc des

(19) CJCE 12 octobre 1999, aff C-379/97.

(20) CJCE 23 avril 2003, C-443/99.

(21) « The economic Impact of Pharmaceutical Parallel Trade in European Union member States : A stakeholder Analysis » LES Health and Social Care, London School of Economics and Political science, January 2004, reprise dans de nombreuses publications, notamment Pharma Pricing & reimbursement, Vol 9 mars 2004.

(22) C'est par exemple le cas aux Pays Bas, en Norvège ou au Royaume Uni.

(23) Chiffres 2002.

risques potentiels importants en termes de baisse du développement de l'innovation en Europe.

A noter que la France était jusqu'à présent dans une situation particulière, car elle ne s'était pas dotée d'une réglementation spécifique aux importations parallèles qui étaient donc soumises au régime de droit commun applicable aux importations. Cette situation a donné lieu à une condamnation récente de la France en manquement (24), mais a été régularisée entre-temps par l'adoption d'un décret (25). Compte tenu du niveau moyen des prix français, la France est en l'état uniquement exportatrice parallèle, mais dans des proportions qui sont mal connues (26). Cependant, certaines études (27) soulignent que compte tenu des prix plus élevés qui

sont désormais octroyés à certains produits innovants, il n'est pas impossible que la France commence à générer des importations parallèles en provenance de certains pays, comme l'Espagne, dont certains niveaux de prix peuvent être jusqu'à 30 % moins élevés qu'en France. Compte tenu de l'adoption récente du décret et de ses textes d'application (28), on ne dispose pas encore de visibilité sur les volumes qui seront concernés pour la France.

## Quelles perspectives dans une Union européenne élargie ?

L'ensemble de cette construction favorable aux importations parallèles a commencé à s'élaborer dès les premières années de développement du marché commun, entre un nombre limité d'Etats ayant par ailleurs fait progresser ensemble l'harmonisation de leurs législations, notamment en matière de santé publique, pour aboutir à l'heure actuelle à un code communautaire des médicaments particulièrement intégré. Dans ce contexte général de développement coordonné et intégré de l'Union européenne, les importations parallèles de médicament ont pu, même si leur bilan est mitigé, appa-

raître comme présentant plus d'avantages que d'inconvénients. Bien que les opérateurs parallèles aient pu bénéficier d'aménagements de l'application de la réglementation pharmaceutique, aucun accident majeur n'a été rapporté. L'élargissement de l'Europe à 25 pourrait changer la donne.

Au plan de la propriété intellectuelle, le traité d'adhésion a anticipé en prenant un certain nombre de précautions, sous forme d'une dérogation importante à la libre circulation (29) : il est en effet prévu que si des médicaments ont été enregistrés dans un des pays nouveaux adhérents à une période où ils ne pouvaient pas faire l'objet d'une protection

### Les profits les plus importants sont réalisés par les importateurs parallèles, et sans commune mesure avec les économies sur les budgets publics

industrielle (30), les titulaires des droits peuvent s'opposer à l'importation de ces produits.

Il n'en demeure pas moins que les industriels craignent un afflux de médicaments à bas prix venant de l'Est par le canal des importations parallèles. Les génériques représentent une part importante du marché des nouveaux accédants. Certains Etats sont notamment en train (notamment la Slovaquie) de mettre en place des systèmes de prix de référence basés sur les prix des génériques importés les moins chers et le différentiel des niveaux de prix Est/Ouest, déjà important du fait notamment des différences de coûts de main d'œuvre, risque de se creuser.

Au plan de la protection de la santé publique, de fortes inquiétudes peuvent être émises sur la qualité et la traçabilité des produits importés parallèlement en provenance des nouveaux entrants. Certes l'entrée dans l'Union européenne présuppose l'adhésion à l'acquis communautaire notamment en matière de santé publique. A ce jour, seules l'Estonie et la Lituanie auraient des réglementations compatibles avec les exigences européennes. D'autres, comme notamment la Slovaquie ou la République Tchèque ont commencé à réformer leurs systèmes de santé, mais le coût de ces réformes n'en accélèrera pas la mise en place. Cependant, plusieurs Etats parmi ces nouveaux entrants sont mitoyens avec des pays sièges de contrefaçons. On estime

aujourd'hui que 10 à 15 % des médicaments vendus en Russie sont contrefaits. Les frontières peuvent être poreuses à certains trafics, et les contrefaçons issues de Russie, d'Ukraine ou de Biélorussie pourraient finir par pénétrer les frontières de l'Union européenne, et passer ainsi en libre circulation... Les nouveaux Etats membres devront avoir la volonté et la possibilité administrative et technique de déployer des efforts importants en termes de contrôle et de sécurité, et même si un certain nombre de mesure de prévention commencent à s'organiser, une période de transition de plusieurs années sera probablement nécessaire afin que le niveau de sécurité adéquat ne soit atteint.

## Vers un revirement important de jurisprudence ?

L'approche globale, juridique et économique des importations parallèles de médicaments, va devoir évoluer ces prochaines années, dans ce nouveau contexte géopolitique.

Le refus de prendre en compte la spécificité des importations parallèles de médicaments, les déstabilisations qu'elles induisent pour les entreprises innovantes au détriment de la recherche et la constatation de la relative faiblesse du bénéfice public qui en résulte, ont pu jusqu'à présent être considérés comme des inconvénients acceptables dans une optique de progression du marché commun entre Etats fortement intégrés et en l'absence de problèmes de santé publique majeurs constatés. La nouvelle donne

(24) CJCE Commission/France, 12 octobre 2004, aff C. 263/03.

(25) Décret n° 2004-83 du 23 janvier 2004.

(26) Un article du Moniteur des Pharmacies (Cahier III n°2466 du 23/11/2002) fait état d'un volume d'exportations parallèles de plus de 400 millions d'euros en 2001.

(27) Reuters Business Insight HealthCare, The global Parallel Trade Outlook 2001-2006 : A country by country analysis, 2003.

(28) Avis aux demandeurs d'autorisations d'importation parallèle en France de médicaments à usage humain, publié sur le site de l'AFSSAPS en août 2004.

(29) Signé à Athènes le 16 avril 2003.

(30) Ce qui était fréquent dans de nombreux Etats de l'Est dans lesquels la protection de la propriété intellectuelle était bien moindre que l'Europe des 15.

européenne résultant du dernier élargissement, les perspectives des suivants (Bulgarie et Roumanie pour lesquelles les négociations sont ouvertes) amènent à se demander si, en réalité, il ne faudrait pas complètement revoir l'approche.

Sont-ce ces perspectives ou d'autres qui ont conduit l'avocat général Jacobs dans des conclusions présentées le 28 octobre dernier (31), à proposer à la Cour, sur saisine préjudicielle par une autorité publique grecque, un revirement important de jurisprudence en la matière ? En tout état de cause, dans cette affaire en cours, l'avocat général

**De fortes inquiétudes peuvent être émises sur la qualité et la traçabilité des produits importés parallèlement en provenance des nouveaux entrants en Europe**

a reconnu à une entreprise la possibilité, dans certaines limites, de refuser de vendre à un importateur parallèle, en

tant que mesure raisonnable et appropriée destinée à préserver les intérêts commerciaux de l'entreprise, compte tenu

notamment des « ...conséquences potentiellement négatives du commerce parallèle sur la concurrence, le marché commun et l'incitation à innover, compte tenu des caractéristiques économiques de l'industrie pharmaceutique » et du « ...fait que le commerce parallèle ne bénéficie pas toujours au consommateur final des produits pharmaceutique et que l'on ne saurait pré-

sumer que les autorités publiques des Etats membres, qui sont les principaux acheteurs de ces produits, tirent avantage de prix inférieur, puisqu'elles sont elles-mêmes chargées de fixer les prix sur leurs territoires respectifs ». Dans ces conclusions, l'avocat général avait fortement souligné que cette analyse ne devait s'appliquer qu'aux importations parallèles de médicaments, compte tenu notamment de la spécificité réglementaire et économique du secteur.

On ne peut que souhaiter instamment que la Cour reprenne à son compte cette analyse de l'avocat général Jacobs. ●

---

(31) C-53/03.

# Rendre la France plus compétitive et attractive pour les industries pharmaceutiques : est-ce possible ?

**La France est, depuis dix ans, le premier producteur européen de médicaments. Pourtant les signes d'inquiétude ne manquent pas, notamment en ce qui concerne la recherche et les nouvelles technologies applicables à la santé. Or cette industrie, en plein bouleversement, est sans doute une des plus prometteuses de ce siècle. Faisons de nécessité vertu. Pour rendre notre pays attractif à ces activités, au-delà de mesures techniques, l'essentiel consiste à affirmer une volonté et une vision stratégique claire. D'autres pays ont fait ce choix. Qu'attendons-nous ?**

**par François Rain,  
Administrateur civil au ministère  
de l'Economie, des Finances  
et de l'Industrie**

**P**arler de l'attractivité de la France en matière d'industries de santé amène immédiatement à évo-

quer le nom de Jean Marmot auquel les ministres de l'Economie, des Finances et de l'Industrie avaient confié une mission de réflexion et de propositions sur ce sujet. Il a remis son rapport en avril 2004 et c'était à lui de conclure ce numéro spécial mais, hélas, la mort l'en a empêché. Comme il m'avait fait l'amitié de m'associer étroitement à son travail, je retracerai ici les réflexions d'abord partagées ensemble et poursuivies, dans un autre contexte, à partir de l'été dernier.

Comment mieux saluer la mémoire de Jean Marmot qu'en rappelant qu'une large partie de sa carrière a été justement consacrée à trouver des réponses à la question posée en titre de cet article ? L'ancien directeur de la sécurité sociale comme l'ancien secrétaire général de la Commission des comptes de la Sécurité sociale était extrêmement préoccupé par le déficit récurrent de l'assurance maladie. Il pensait

qu'une des réponses à ce problème lancinant consistait justement à faire de notre pays une terre d'accueil aux industries de santé. Pour y parvenir, il lui semblait essentiel que l'Etat, notamment le Comité économique du médicament (ancienne dénomination du CEPS) qu'il avait rénové en 1993 et présidé jusqu'à la fin de 1995, joue pleinement son rôle en nouant un dialogue approfondi et poursuivi avec les industriels (ce fut la politique contractuelle) et aussi en prenant des décisions, sans tergiverser, en fonction de nombreux paramètres parmi lesquels figurent les considérations industrielles. Loin d'être un simple rappel du passé, cette évoca-

tion n'est-elle pas pleine d'actualité et d'enseignement pour l'avenir ?

Rendre notre pays accueillant aux industries de santé est d'abord une affaire de prise de conscience et de volonté, malgré les différents obstacles qui se dressent sur le chemin. La question des moyens, pour importante qu'elle soit, ne vient qu'après.

Avant de développer ces points, mettons-nous d'accord sur quelques termes.

Faut-il parler d'attractivité ou de compétitivité ? A vrai dire, peu importe, l'essentiel est de viser à développer, sans exclusive, tout le potentiel industriel existant en France et aussi à attirer, si possible, de nouveaux projets, voire de nouveaux acteurs.

Faut-il parler d'industries de santé ou de médicaments ? Même si ce numéro spécial est centré sur le médicament

**Les industries de santé sont un moteur de croissance**

qui, de toutes les façons, représente (et continuera de le faire) une part

prédominante des industries de santé, l'avenir pourrait montrer une atténuation, voire une disparition des frontières entre ces diverses activités. C'est déjà largement le cas entre médicaments et biotechnologies. Différentes raisons (succès de la médecine personnalisée et prédictive, besoin d'infrastructures plus consistantes pour administrer certains traitements, développement de la prévention...) pourraient également entraîner un rapprochement des secteurs du médicament, des dispositifs médicaux et des réactifs de laboratoires. Enfin, dans certains domaines, il est possible que les compléments alimentaires

deviennent une solution crédible dans la mesure où le consommateur jouera un rôle plus actif.

## Le rôle stratégique des industries de santé

Il est stratégique pour la croissance, pour la santé publique et pour l'assurance maladie que la France ait sur son territoire des industries de santé fortes et compétitives combinant des activités de recherche, de développement et de production. Et ce pour trois raisons au moins.

En premier lieu, les industries de santé sont un moteur de croissance. Partout dans le monde, au moins là où existent des mécanismes de couverture sociale, la demande en biens de santé augmente fortement (la croissance du marché pharmaceutique mondial est, en moyenne, de 7 % par an sur dix ans) du fait du progrès technique et des besoins toujours renouve-

lées qui restent à satisfaire. Pour répondre à cette demande, l'offre

requiert une main d'œuvre très qualifiée, des techniques sophistiquées et un environnement scientifique correspondant bien aux capacités d'un pays hautement développé qui, au surplus, jouit d'une tradition médicale reconnue. Est-il nécessaire de souligner que l'offre dans un pays a vocation à répondre à cette demande mondiale, ce qui confirme les enjeux représentés par l'exportation ? La France est, depuis dix ans, le premier producteur européen de médicaments ; elle vend à l'étranger environ un tiers de sa production, ce qui représente plusieurs dixièmes de point de croissance. Mais comme il n'y a pas d'exportations sans un marché intérieur fort, c'est bien la vitalité de tout un secteur qui est impliquée.

En outre, selon beaucoup de spécialistes, ce secteur pourrait connaître des bouleversements technologiques importants avec, par exemple, la possible montée en puissance des produits issus des biotechnologies, l'utilisation de la génomique et le recours croissant à la bio-informatique. Si elle veut rester une grande

puissance dans ce secteur, la France doit être en mesure de relever les défis d'une recherche toujours plus exigeante et, le cas échéant, des mutations technologiques. Ceci suppose notamment des hommes et des financements.

En second lieu, les industries de santé sont aussi une composante de la politique de santé publique. La présence sur notre sol d'industries dynamiques qui entretiennent des liens étroits avec les hôpitaux, les centres de recherche et les médecins est, sous réserve de respecter une déontologie rigoureuse, un facteur de progrès pour la connaissance, la mise au point de nouvelles molécules et l'administration des produits (certains produits pour des pathologies graves exigent déjà des équipements techniques de plus en plus poussés et il est vraisemblable qu'à l'avenir un traitement médicamenteux sophistiqué ne pourra pas être administré sans un environnement

**L'assurance maladie doit pouvoir s'appuyer sur des industriels responsables**

technique également de haut niveau). Il est, d'ailleurs, inquiétant de constater

qu'en France et en Europe il n'y a plus de recherche ni de fabrication de médicaments dans un certain nombre de classes thérapeutiques (et c'est encore plus vrai pour certains matériels médicaux). Par ailleurs, l'existence d'une menace bio-terroriste est là pour rappeler l'intérêt d'avoir sur notre sol une industrie de santé solide.

En troisième et dernier lieu, les industries de santé sont un partenaire essentiel pour l'assurance maladie. Alors qu'on oppose à l'envi l'intérêt des uns et de l'autre, il faut insister sur le fait que l'assurance maladie a besoin d'avoir une industrie forte et diversifiée :

- implantées en France, les industries de santé génèrent de la richesse et donc des recettes fiscales et sociales ;

- comme tout acheteur qui veut peser dans les négociations avec ses fournisseurs, l'assurance maladie a intérêt à avoir des interlocuteurs nombreux (ce qui implique qu'une partie d'entre eux soit implantée en France) ; la concentration est, dans le secteur pharmaceutique, beaucoup plus forte qu'on le dit souvent et il existe, pour certaines

pathologies, de véritables risques de monopole ;

- enfin, l'assurance maladie doit pouvoir s'appuyer sur des industriels responsables pour mener des actions partenariales destinées à promouvoir le bon usage des produits (à qui ferait-on croire, par exemple, que les actions de bon usage seraient plus efficaces, s'il n'y avait en France que des comptoirs de vente dont la seule préoccupation serait de faire du chiffre d'affaires ?).

L'opposition trop fréquente que l'on évoque entre assurance maladie et industries de santé vient du fait que les questions sont toujours posées au travers du coût pour la sécurité sociale. Certes, c'est un sujet capital mais qui est totalement distinct de celui de la localisation des activités. La consommation de médicaments et donc la dépense pour l'assurance maladie ne serait pas réduite s'il n'y avait plus de recherche et de production en France. C'est même probablement le contraire qui serait vrai. Allant plus loin on peut se demander si notre système de fixation des prix et de remboursement pourrait perdurer si tous les produits venaient, par exemple, des Etats Unis. La dépendance a, en effet, un coût que des pays sans industries de santé ont pu expérimenter.

Malheureusement, pour beaucoup de raisons, le caractère stratégique des industries de santé reste insuffisamment pris en compte

Contrairement à ce qui se passe aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne où les industries de santé sont reconnues comme stratégiques et où il est couramment admis de conjuguer l'amélioration de la santé (*improve health*) et l'accroissement de la richesse (*increase wealth*), la France n'accorde pas la même importance à ce type d'industries. Divers facteurs expliquent cette situation.

## De gros handicaps, un retard considérable

Les Français consomment sans retenue des médicaments mais ils n'aiment pas leurs industries de santé qu'ils chargent de nombreux griefs et

qu'ils croient plus riches qu'elle sont. Nous faisons un mauvais diagnostic à deux égards.

D'une part, l'état de nos industries de santé est moins bon qu'on le croit. S'agissant du médicament, il ne faut pas s'illusionner sur le fait d'être le premier producteur européen. D'autres indicateurs incitent à la nuance et à la prudence. La croissance de la production (en volume comme en emplois générés) est beaucoup plus forte en Grande-Bretagne et surtout en Irlande. A ce rythme, cette dernière pourrait nous dépasser dans la décennie (de 1993 à 2002, la production de médicaments, valorisée en euros, a, en gros, doublé en France et a été multiplié par 10 en Irlande). De manière plus générale, la production de médicaments, jusqu'à maintenant assez circonscrite aux pays les plus développés, risque d'être délocalisée dans des pays émergents ou des économies en transition qui prétendent offrir une sécurité sanitaire similaire et des coûts moindres. Les dépenses de recherche développement des entreprises augmentent nettement moins vite qu'en Grande-Bretagne et même qu'en Allemagne ou en Suisse. On observe, en particulier un désintérêt des entreprises étrangères pour localiser leurs centres de recherche en France à la différence de la Grande-Bretagne beaucoup plus attractive que nous. Enfin, notre excédent commercial (qui est le fait d'entreprises françaises comme de filiales étrangères installées en France) marque le pas.

S'agissant des dispositifs médicaux, le constat est beaucoup plus sombre et certains représentants des grandes multinationales étrangères s'interrogeraient même sur l'intérêt de vendre en France leurs innovations, compte tenu des lourdeurs de la procédure et du niveau de prix envisagé. En ce qui concerne les biotechnologies, quel que soit l'indicateur (nombre et taille des entreprises, capitalisation du secteur emplois) nous restons encore loin derrière la Grande-Bretagne et l'Allemagne malgré un sur-saut récent : en 2001, 4 500 emplois en France, 18 000 en Grande-Bretagne sachant que l'Europe, dans son ensemble, est dramatiquement loin derrière les Etats-Unis : 35 000 emplois en Europe contre 150 000 Outre-

Atlantique, un CA de 8 milliards de dollars contre 30 aux Etats-Unis. Nous sommes également à la traîne pour la production de biomédicaments. Enfin, s'agissant des compléments alimentaires, la France ne valorise pas bien son potentiel, notamment agricole. Il faut noter que certains fabricants français de compléments alimentaires semblent préférer s'installer de l'autre côté de la frontière, là où la législation est moins contraignante. Au total, il n'est plus contestable que, s'agissant des domaines les plus porteurs pour l'avenir, la France et l'Europe ont pris un retard considérable : la question est de savoir si on peut le combler.

D'autre part, la concurrence est beaucoup plus intense et large qu'on le croit : elle concerne évidemment la production avec un nombre croissant de pays susceptibles d'accueillir des usines, mais elle concerne aussi la recherche (les entreprises ferment leurs centres en France au profit des Etats-Unis et les chercheurs s'installent Outre-Atlantique) et les essais cliniques dont le nombre diminue en France. Ainsi, au-delà de ce qui relève des entreprises, tout le secteur non marchand - c'est-à-dire les hôpitaux, les institutions académiques et même les autorités d'enregistrement - est peu ou prou mis en concurrence. Si les délais sont trop longs ou s'ils ne sont pas respectés, si les procédures sont trop compliquées, si les prestations ne visent pas l'excellence, tous ces organismes seront peu à peu contournés et mis à l'écart au détriment de l'ensemble de la maison France.

## Une charge pour l'assurance maladie

Les industries de santé sont essentiellement perçues comme une charge pour l'assurance maladie (ce qui est vrai), sans qu'il y ait à côté une stratégie industrielle forte. Représentant près de 16 % des remboursements du régime général, les dépenses de médicaments sont une charge d'autant plus préoccupante pour l'assurance maladie qu'elles

connaissent une croissance soutenue et régulière et que les Français passent pour être les champions du monde de la consommation de médicaments.

Naturellement, il conviendrait de nuancer ce tableau en rappelant que :

- la croissance des remboursements s'explique pour partie par des mécanismes endogènes tels que la prise en charge à 100 % de plus en plus fréquente ;

- la surconsommation française de médicaments gagnerait à être soigneusement documentée par des comparaisons avec les autres pays européens ;

- les dépenses de médicaments ou de produits de santé contribuent à éviter d'autres dépenses d'hospitalisation (les traitements médicamenteux contre le sida n'en sont qu'un exemple) ou de chirurgie par exemple, ce qui n'est pas assez pris en compte, sans oublier l'impact général sur la santé de nos concitoyens ;

- selon la plupart des experts, la croissance de la consommation, même s'il y a des économies à faire, est sur le long et le moyen terme inéluctable du fait notamment du coût croissant de l'innovation, de l'apparition de nouveaux traitements et des besoins d'une population qui vieillit.

Il n'est pas étonnant que, dans ce contexte, les médicaments et plus généralement les produits de santé soient mis à contribution pour rétablir l'équilibre des comptes de l'assurance maladie. La France détient là aussi un record mondial, même si la pression sur les prix va probablement s'intensifier dans tous les pays.

Que les produits de santé soient une charge pour l'assurance maladie est une vérité incontestable. A cet égard, il est indispensable de renforcer la promotion du bon usage des produits et de lutter contre la surconsommation. Si les résultats encourageants obtenus en matière d'antibiotiques laissent entrevoir des perspectives plus larges d'économies, ayons une analyse réaliste et réactive sur l'augmentation, probable à long terme, des dépenses en produits de santé. Tout le monde (les décideurs politiques comme l'homme de la rue) veut que nos concitoyens bénéficient

des traitements les plus performants et des dernières innovations. Comment ne pas voir que ce qui est bon pour la santé publique et la santé de chacun de nous, peut l'être aussi pour la croissance économique : sans faire preuve de colbertisme, veut-on ou non qu'une partie de ces innovations soient mises au point et produites en France ?

### Une sous-estimation des facteurs d'attractivité

Enfin notre système de pilotage et de régulation n'accorde pas assez d'importance aux enjeux d'attractivité. L'essentiel aujourd'hui est de veiller à ce que les produits offrent toute garantie sanitaire et de minimiser leur coût pour l'assurance maladie. Ce sont là des objectifs parfaitement légitimes. Mais avec des acteurs industriels très largement mondialisés qui pèsent les décisions d'un pays à l'aune de ce qui se passe ailleurs, il faut être conscient des conséquences que cela a sur l'attractivité de la France. La pratique montre en effet, dans un secteur comme celui des industries de santé, l'importance décisive, pour l'attractivité, de facteurs trop souvent sous-estimés tels que la prévisibilité des règles du jeu, le prix des produits et le niveau de ristournes demandées, le montant des taxes spécifiques, l'efficacité du système administratif ou encore la qualité de l'environnement scientifique...

Ce qui est fondamental, comme on l'a vu, c'est que cet impératif d'attractivité soit reconnu et placé au même plan que d'autres objectifs tels que la maîtrise des déficits ou l'amélioration de la santé publique par exemple. Même s'il s'agit d'un effort de longue haleine qui doit se poursuivre dans un contexte parfois tourmenté, on peut espérer que l'idée soit en train de cheminer avec quelques succès : la récente création d'une structure nouvelle dédiée à cet impératif (le Conseil supérieur pour les industries de santé), de caractère partenarial (Etat/entreprises) est un signe encourageant.

Mais il faut aller plus loin et tracer des pistes concrètes. Esquissons en trois orientations.

### L'Etat devrait s'efforcer de donner aux industriels la visibilité indispensable à leurs investissements

En premier lieu, le rôle de l'Etat demeure essentiel. Une telle affirmation peut surprendre car le développement des industries de santé repose d'abord sur la présence en France d'entreprises compétitives et dynamiques. Cependant ce secteur est tellement réglementé et administré pour diverses raisons (protection de la santé publique, équilibre des comptes de l'assurance maladie) que l'Etat conserve un rôle essentiel à la condition d'intégrer dans ses objectifs l'impératif d'attractivité. En bref il s'agit de :

- réduire l'incertitude car, de l'avis de tous les industriels, l'incertitude est grande en France où on ne sait jamais quelle mesure nouvelle menace (notamment taxe, déremboursement, ristournes...), ce qui est très dissuasif pour lancer un nouvel investissement ou engager un développement de molécule ; l'Etat, malgré les contraintes qui sont les siennes (en particulier le financement de l'assurance maladie) a tout intérêt à donner aux industriels la visibilité et la stabilité indispensables pour qu'ils soient en mesure d'investir plus largement et en toute confiance dans notre pays ;

- piloter les aspects financiers et tenir compte, dans les décisions prises par l'Etat, des considérations de développement industriel et de la recherche, comme le font, à leur manière, d'autres pays européens soucieux de ne pas voir leur territoire réduit à n'être qu'un comptoir de vente. Ceci suppose un dialogue continu et exigeant avec les industriels, à l'instar de ce qui avait été fait il y a une dizaine d'années ;

- veiller à ce que les procédures administratives soient aussi efficaces, rapides et claires que possible et soutiennent la comparaison avec les autres grands pays développés ; c'est, comme on l'a vu, un élément important d'attractivité, que ce soit, par exemple, pour l'avenir de nos procédures d'enregistrement ou pour le développement des essais cli-

niques ; une prise de conscience a lieu aujourd'hui.

En définitif on ne saurait trop souligner l'importance du rôle des autorités sanitaires - et de leur nécessaire coordination - à notre époque de mondialisation, de compétition, de multiplication des opérateurs et aussi de contrefaçons.

### Soutenir la recherche et le développement

En second lieu, il est capital d'apporter une attention particulière et soutenue à la recherche, au développement et à tout ce qui concerne les ruptures technologiques. Surtout s'il se confirme que nous sommes à l'aube de profondes évolutions technologiques, la France ne pourra être une grande nation dans le secteur des produits de santé que si les activités de recherche et de hautes technologies sont présentes sur son territoire. Or le constat est aujourd'hui inquiétant voire alarmant. S'agissant de la recherche fondamentale, on a souvent souligné l'émiettement de nos structures, le problème des moyens financiers, la place insuffisante des sciences de la vie, la nécessité d'un plus grand partenariat entre les institutions académiques et les entreprises (y compris au sens d'un rapprochement géographique, ce que tentent de faire, à juste titre, les pôles de compétitivité) ainsi que le nécessaire effort pour mieux valoriser les travaux de la recherche publique. S'agissant des essais cliniques, un ensemble de mesures doit être pris, ce qui commence à être fait, pour enrayer leur déclin (il s'agit aussi bien de toilettage des procédures que d'actions plus fondamentales en matière de formation des médecins, par exemple).

Enfin, à propos des biotechnologies, des mesures récentes ont commencé à porter leurs fruits qu'il conviendrait de poursuivre, par exemple en ce qui concerne l'amorçage qui demeure un maillon faible ainsi que la sortie des capitaux risquer (la création d'un marché financier européen des entreprises technologiques apparaissant comme une solution adaptée). Il ne faut pas oublier

l'enjeu de la production industrielle : c'est une activité en croissance qui requiert de lourds investissements. Il serait très dommageable que la France ne soit pas en mesure d'accueillir de nouvelles implantations.

### Faire vivre la pharmacopée

En troisième et dernier lieu, il convient de veiller à ce que la pharmacopée vive. Cet aspect peut paraître étranger à l'objectif de compétitivité et d'attractivité qui est le thème de cet article. Il n'en est rien. Pour répondre à la contrainte financière de l'assurance maladie, il est logique de chercher à faire de la place dans le panier des médicaments remboursables pour accueillir des innovations généralement de plus en plus coûteuses. Cette démarche doit être conjuguée avec l'objectif d'attractivité. Aussi est-il important de bien évaluer les innovations et de faire un bon usage des produits considérés comme innovants. Il convient aussi de développer les produits qui pèsent peu ou pas sur les comptes publics : les génériques et l'automédication. S'agissant des premiers, plusieurs questions difficiles se posent : la fabrication de génériques est-elle compétitive en France ou est-ce une activité pour des pays émergents ? Jusqu'à quel niveau peut-on baisser les prix tout en maintenant une incitation

à vendre ? Comment faire pour que l'assurance maladie récupère l'essentiel de l'économie ? Il convient de trouver un équilibre entre ces exigences qui peuvent être contradictoires. S'agissant de l'automédication, beaucoup reste à faire (en terme de réglementation mais surtout de mentalité) pour mettre la France au niveau des autres pays européens : c'est un chantier délicat, peut être austère mais important. Se pose enfin le problème de certaines classes thérapeutiques anciennes et notamment de leur déremboursement. Sans prendre position sur le fond, on peut souhaiter cependant que les projets de déremboursement fassent l'objet d'une évaluation préalable approfondie au plan de la santé publique et au plan économique. Sur la méthode, il est important tant pour l'assurance maladie que pour l'entreprise concernée que le produit continue à être vendu. Pour réussir un changement de statut (de remboursable vers le non remboursable) il faut du temps et de la prévisibilité. Il est aussi essentiel que les textes reconnaissent l'utilité d'un produit (à cet égard la qualification de « service médical rendu insuffisante » infligée aux produits déremboursés a l'effet exactement contraire).

### Pour un cercle vertueux « santé-croissance »

N'oublions pas que les produits de santé ont deux faces. D'un côté, c'est une charge pour l'assurance maladie avec toutes les conséquences à en tirer pour limiter cette dépense qui pèse sur les prélèvements obligatoires et donc sur la croissance. De l'autre, c'est un processus scientifique et industriel qui porte en lui un des plus forts potentiels du XXI<sup>e</sup> siècle, d'abord pour mieux nous soigner et ensuite pour servir de moteur de croissance. A ce sujet nous courons un double risque : d'abord de laisser passer (irréversiblement ?) les opportunités, ensuite de devoir payer une « facture technologique » aux pays (Etats-Unis, peut-être certains pays européens et demain Inde ou Chine) qui auront eu la clairvoyance et le courage d'y investir. Mais derrière ces deux risques, s'en profile un autre, encore plus grave : celui, un jour, de ne plus avoir les moyens d'acheter à l'étranger les innovations, faute de croissance donc de création de richesse suffisante. Il est temps encore de réagir pour mettre en place un cercle vertueux « santé-croissance » ! ●

**Notre système de pilotage et de régulation n'accorde pas assez d'importance aux enjeux**

# Hommage à Jean Marmot

par **Philippe Séguin**  
*Premier président de la Cour des comptes*

**G**rand magistrat des comptes, Jean Marmot est décédé en juillet 2004. Dans le monde de la santé, il laisse une œuvre remarquable et un nom connu et reconnu.

Cela tient en premier lieu à la densité de son parcours : directeur de la Sécurité Sociale jusqu'en 1983, il a conduit les Etats Généraux de la Sécurité Sociale en 1987. Il a été le premier secrétaire général de la Commission des comptes de la Sécurité Sociale, que j'ai créée. En dix ans de fonction, par la clarté de ses travaux et son indépendance, il a mis fin aux débats sur la véracité ou la pertinence des comptes de la Sécurité Sociale et, surtout, il a su créer un rendez-vous périodique avec l'opinion publique sur les résultats de la Sécurité Sociale. Il a été, pour finir, et logiquement, président de l'une des deux chambres sociales de la Cour des comptes.

En second lieu, mieux que nombre de ses contemporains, il a joué un rôle décisif entre industrie et administration en matière de santé. Président du Comité économique du médicament, il a exercé son magistère avec compétence, impartialité et efficacité. Il a créé, dans cette fonction, la politique dite conventionnelle du médicament fondée sur des « conventions » entre l'Etat et chaque industriel. L'hommage qui lui est aujourd'hui rendu vient des deux bords, industriel et administratif. C'est dire à quel point son action fut réussie.

Il est aussi utile de rappeler qu'il aura grandement contribué à assainir les liens entre mondes politique et pharmaceutique. Ce qui est aujourd'hui une évidence ne l'était pas toujours dans les années 1980.

Son vrai succès se lit enfin dans les chiffres. Durant cette période, nombre d'industries de santé se sont installées en France ou développées à partir de la France. Il a été un régulateur sectoriel avisé et souvent clairvoyant. L'industrie appréciait la visibilité qu'il savait lui donner. Les finances sociales ont bénéficié d'une politique de prix bas menée avec constance.

Pour autant, il ne dédaignait pas l'hôpital public où il a assumé jusqu'au bout ses fonctions d'administrateur à l'AP HP ou à l'hôpital Foch de Suresnes.

Au total, il n'y avait pas de secteur au sein du monde de la santé qui lui fût vraiment étranger. L'homme Jean Marmot a porté au plus haut les valeurs de la magistrature, qui étaient d'abord ses valeurs, celles d'intégrité absolue, de compétence et d'hauteur de vue. Mais, à côté de l'exemple de ce qu'il a été au plan personnel, son combat permanent fut celui des valeurs de transparence, d'objectivité et de loyauté de l'information économique de santé.

A cet effet, il nous laisse des institutions dont il a assuré la création et le succès et que nul ne remet en cause : le Comité économique des produits de santé et la Commission des comptes. Il laisse aussi des outils : des principes comptables modernes (droits constatés) pour la Sécurité Sociale et des modalités d'une régulation économique sectorielle réussie parce qu'acceptée et comprise.

On ne peut donc que saluer la création prochaine d'un **Institut Jean Marmot** destiné à prolonger l'œuvre de ce grand serviteur de l'Etat. •

# For our english-speaking readers

## MEDICATION AND INNOVATION: MAKING THE NEW FRENCH MODEL

Pierre-Noël Lirsac, issue editor

### Foreword

*Jean-Pierre Raffarin*

## AN INDUSTRY IN THE THROES OF CHANGE

### Pharmaceuticals: The role of innovation

*Jean-Michel Yolin*

Pharmaceutical firms' activities involve quite different but complementary persons and parties depending on the chain, from innovation to the marketplace, for developing drugs. Reinforcing France's attractiveness calls for interventions in phases upstream in the development process. A network of start-ups is a major condition for the installation of pharmaceutical firms, whose major activity consists in bringing to the market innovative molecules discovered by start-ups.

### Research and drugs: Scientific revolutions and the multiform evolution of firms

*Bernard Lemoine*

A new scientific era is opening in drug research. Greater complexity, the exploding costs of developing new products and the necessity of a multidisciplinary approach all have implications for the structure of companies and the organization of research. Despite quite real advantages, France, we must admit, does not have a "pole of excellence" capable of positioning itself internationally and helping the drug industry benefit from a host of new companies innovating in ground-breaking techniques.

### The future of European research in pharmaceuticals

*Jean-François Dehecq*

Europe has a strong scientific base but lends too little support to research and scientists. The prospects for research in pharmaceuticals depend on fairly remunerating innovation, which must be seen as an investment instead of a cost. Innovation is a source of competitive advantages. The competitiveness of industry and public health are complementary, not incompatible, objectives.

## TAKING UP THE CHALLENGE

### Earlier access to medication

*Patrick Le Courtois*

Thanks to a recent modification of EU pharmaceutical regulations and new administrative practices, in particular, the centralized procedure of the EU Agency for the Evaluation of Medical Products (in charge of testing biotechnological products), patients will be able to obtain new drugs more quickly. Time will be saved, in particular, during the phases before and after the authorization for commercializing a new product.

### Integrating clinical research in oncology in a European Research Area

*Véronique Diéras and Pierre Bey*

Clinical research is a key to transferring data from basic research toward practices in clinics. It is also a key to

improving biological and medical knowledge, and developing new therapeutic strategies while offering patients the best guarantee of safety and efficacy. Furthermore, clinical research plays a major federative role. Support for it via public funds is indispensable. In France, the National Cancer Institute could be used for this aid and for funding projects in the framework of "canceropole networks of excellence".

### What if France were no longer but a counter for distributing medication?

*Francis Fagnani, François Saint-Cast, Sabine Gadenne, Jean-Luc Hertz and Véronique Ameye*

Not only are foreign drug-makers no longer setting up research centers in France, but they are even starting to delocalize. If this trend continues, it will have a major considerable on the French economy. Conducted with the Aventis Laboratory, this study tries to quantify the potential macroeconomic effects of delocalization on R&D and the production of drugs.

### Catching up in biotechnology

*Philippe Pouletty*

Europe has fallen quite far behind in the strategic sector of biotechnology. It lags far behind the United States, and even China might outstrip it if no remedy is found for chronic underfunding in this sector. This underfunding can be set down to the low level of risk capital, the absence of a European stock market for the growing technological sector, and the weak performance and productivity in research. There is still time for France and Europe to reposition themselves in the race by undertaking structural reforms that will make a strong impact.

## SUPPORTING INNOVATION: THE FRENCH MODEL'S EFFICIENCY UNDER QUESTION

### On the leading role played by the United States in the drug market

*Antoine Masson*

Major trends in the supply of drugs in OECD countries take their origin in the United States, among them: the rising costs of, and longer time taken by, R&D; the development of a market for generic medication; and the shorter delays for obtaining the approval of new medical products.

### Insert: France as seen by big American pharmaceuticals

*Frédéric Champavere*

### Efficient public policies for supporting pharmaceutical innovation: The United Kingdom and Spain

*Antoine Masson*

The United Kingdom and Spain have set up partnerships with industrialists and adopted policies for boosting the innovative pharmaceutical industry. These policies work, if judged by the drug-makers' increasing outlays for R&D in these two countries. Is France able to take advantage of its neighbors' experiences?

### EU member state policies supporting innovation in biotechnology

*Dr. Thomas Reiss and Elena Prats*

Government authorities can intervene in the process of innovation in biotechnology in four fields: the

development of basic knowledge and human resources; the transmission and application of knowledge; demand and the market; the growth of industry. These policy initiatives should be complementary and reinforce each other. This is the angle from which the EU is suggesting a framework program.

#### **THERAPEUTICAL INNOVATIONS AND BALANCING THE BOOKS OF PUBLIC HEALTH**

##### **International comparisons of drug prices: France at the average European level?**

*Christine de Mazières*

The government sets the price of most medication in France. For this reason, industrialists suspect they are not being fairly remunerated for their efforts in innovation. And state authorities think public health is costing more than in other countries.

##### **Toward the economic evaluation of medical products by public authorities**

*Claude Le Pen*

Some countries, in particular the United Kingdom, have adopted the economic assessment of medical products in health policy. In France however, official policy concerning the costs of health products and services and their reimbursement hardly mentions it. It is often said that the studies conducted on this topic are not very credible. The refusal to economically evaluate medical products and services leads to incoherency and ends up a blind alley. An awareness of this issue must arise.

##### **Generic medication: From expectations to reality**

*Romain Lesur*

Developing generic drugs opened the way to significant savings for public and private insurers. People must now

be persuaded to use them. But generic medication might fall victim to the emerging biotechnology.

##### **The parallel trade in medication in the EU: A useful curse?**

*Blandine Fauran*

After thirty years of EU jurisprudence in favor of importing medication in parallel, the advantages of this for patients, member states and the construction of Europe are quite limited in comparison with the disadvantages for innovative firms and research. This approach was acceptable in view of advancing the common market and in the absence of major public health problems, but it is coming under question in the new, bigger Europe. A major turnabout in jurisprudence would be welcome.

#### **CONCLUSION**

##### **Can France be made more competitive and attractive for the pharmaceutical industry?**

*François Rain*

For ten years now, France has been the front-ranking producer of medication in Europe. However there is cause for worry, especially concerning research and new technology in the field of health. Pharmaceuticals, though in the throes of change, are probably one of the most promising branches of industry in this century. Let us make a virtue out of necessity. To increase France's force of attraction on this sort of activity, the main thing to do, besides technical measures, is to assert a willingness and a clear strategic vision. Other countries have made this choice. What are we waiting for?

##### **A tribute to to Jean Marmot**

*Philippe Seguin*

# An unsere deutschsprachigen Leser...

## MEDIKAMENT UND INNOVATION : DIE ENTWICKLUNG DES NEUEN FRANZÖSISCHEN MODELLS

### Vorwort

*Jean-Pierre Raffarin*

### EINE INDUSTRIE IM TIEFGREIFENDEN WANDEL

#### Die pharmazeutische Industrie : die Rolle der Innovation

*Jean-Michel Yolin*

Die Tätigkeiten der pharmazeutischen Unternehmen setzen sich je nach Entwicklungsbereich, angefangen von der Innovation bis hin zur Vermarktung, aus dem Wirken sehr unterschiedlicher Akteure zusammen, die sich jedoch einander ergänzen. Zur Verstärkung der Anziehungskraft Frankreichs muss ein Wandel in den Anfangsphasen der Entwicklung von Medikamenten herbeigeführt werden. Das Vorhandensein eines Netzes von Start-up-Unternehmen gehört zu den wichtigsten Bedingungen für die Standortwahl der pharmazeutischen Unternehmen, deren Kerntätigkeit darin besteht, die von den Start-up-Unternehmen entdeckten innovierenden Moleküle zur Marktreife zu entwickeln.

#### Forschung und Medikamente : wissenschaftliche Revolutionen und vielförmige Unternehmensentwicklungen

*Bernard Lemoine*

Eine neue wissenschaftliche Ära pharmazeutischer Forschung ist angebrochen : die gesteigerte Komplexität, das exponentiale Wachstum der Entwicklungskosten und die notwendige Interdisziplinarität haben Auswirkungen auf die Struktur der Unternehmen und der Organisation der Forschung. Tatsache ist, dass Frankreich heute trotz wirklicher Trümpfe nicht über ein spitzentechnologisches Zentrum verfügt, von dem weltweit maßgebende Impulse ausgehen könnten, um die Produktion von Medikamenten durch eine Vielzahl neuer und innovierender Unternehmen im Spitzentechnologiebereich zu befördern.

#### Die Zukunft der europäischen Forschung auf dem Gebiet der Pharmazeutik

*Jean-François Dehecq*

Europa verfügt über starke wissenschaftliche Einrichtungen, unterstützt aber die Forschung und die Forscher zu wenig. Die Zukunft der Forschung hängt von einer vernünftigen Unterstützung für Innovation ab, die als Investition und nicht als Kostenfaktor betrachtet werden muss. Innovation ist die Voraussetzung für Wettbewerbsfähigkeit. Eine wettbewerbsfähige Industrie und ein öffentliches Gesundheitswesen sind keine unvereinbare sondern komplementäre Ziele.

### HERAUSFORDERUNGEN

#### Für einen schnelleren Zugang zum Medikament

*Patrick Le Courtois*

Die jüngste Entwicklung in der europäischen Gesetzgebung zur Pharmazeutik und die neuen administrativen Praktiken, insbesondere das zentralisierte Verfahren der Europäischen Agentur für die Beurteilung

von Arzneimitteln, einschließlich der biotechnologisch hergestellten, wird ein Medikament dem Patienten in Zukunft schneller zur Verfügung stehen. Besonders in den Phasen vor und nach der Zulassung zur Vermarktung ist mit einem wirklichen Zeitgewinn zu rechnen.

#### Die klinische Onkologieforschung im europäischen Raum

*Véronique Diéras und Pierre Bey*

Die klinische Forschung gehört zu den Schlüsselfaktoren des Datentransfers von der Grundlagenforschung zur klinischen Praxis. Sie ist von entscheidender Bedeutung für die Verbesserung der biologischen und medizinischen Kenntnisse, ermöglicht die Entwicklung neuer Therapien und bietet den Kranken eine hohe Sicherheits- und Wirksamkeitsgarantie. Außerdem spielt sie eine wichtige integrierende Rolle. Die finanzielle Förderung der klinischen Forschung durch öffentliche Mittel ist unbedingt notwendig. In Frankreich ermöglicht das nationale Krebsforschungsinstitut diese Hilfe, indem es Projekte in herausragenden Krebsforschungstätten finanziert.

#### Und wenn Frankreich nur noch eine Arzneivertriebsagentur wäre ?

*Francis Fagnani, François Saint-Cast, Sabine Gadenne,  
Jean-Luc Hertz und Véronique Aমেয়ে*

Die ausländischen Pharmaunternehmen schaffen in Frankreich nicht nur keine Forschungszentren mehr, sie beginnen sogar, eine Serie von Verlagerungen ins Ausland vorzunehmen. Die Folgen einer anhaltenden Verlagerungstendenz sind für die französische Wirtschaft beträchtlich. Die vorliegende Studie, die in Zusammenarbeit mit dem Labor Aventis erstellt wurde, zielte darauf ab, die möglichen makroökonomischen Auswirkungen der Verlagerung von Forschung und Entwicklung sowie von Arzneiproduktion zu erfassen.

#### Der aufholbare Rückstand in den Biotechnologien

*Philippe Pouletty*

Europa leidet unter einem beträchtlichen Rückstand im strategischen Sektor der Biotechnologien. Weit hinter den Vereinigten Staaten platziert, könnte es von China überholt werden, wenn es der chronischen Unterfinanzierung nicht begegnet, die auf den schwachen Einsatz von Risikokapital, auf das Fehlen eines europäischen Börsenmarktes für technologische Wachstumswerte und auf unzureichende Spitzenleistungen in Forschung und Produktivität zurückzuführen ist. Frankreich und Europa haben jedoch noch die Möglichkeit, erheblich aufzuholen, wenn wirksame strukturelle Reformen durchgeführt werden.

#### INNOVATIONSFÖRDERUNG : DIE EFFIZIENZ DES FRANZÖSISCHEN MODELLS IN DER KRITIK

#### Die Vorreiterrolle der Vereinigten Staaten auf dem Arzneimarkt

*Antoine Masson*

Die wichtigsten Entwicklungen in der Angebotsdynamik auf dem Arzneimittelmarkt der OECD-Länder haben ihren Ursprung in den Vereinigten Staaten. Es handelt sich um die gestiegenen Kosten und die verlängerten Fristen in

Forschung und Entwicklung, um die Entwicklung des Marktes für Nachahmerprodukte und um die Verkürzung der Zulassungsfristen für neue Medikamente.

**Kasten : Frankreich aus der Sicht der amerikanischen *big pharma*s**

*Frédéric Champavere*

**Die Förderung innovativer Pharmazeutik durch effiziente öffentliche Politiken : das Vereinigte Königreich und Spanien**

*Antoine Masson*

Das Vereinigte Königreich und Spanien haben in Partnerschaft mit den Industriellen Politiken zugunsten der Innovation in der Pharmaindustrie durchgeführt. Wie wirksam diese Politiken sind, beweist das Wachstum der Ausgaben in Forschung und Entwicklung der Pharmaunternehmen in diesen Ländern. Kann Frankreich aus den Erfahrungen seiner beiden Nachbarn Nutzen ziehen ?

**Die Innovationspolitiken der Mitgliedstaaten der EU auf dem Gebiet der Biotechnologien**

*Docteur Thomas Reiss und Elena Prats*

Im Innovationsprozess auf dem Sektor der Biotechnologien gibt es vier Bereiche politischer Intervention : die Entwicklung der Basiskennntnisse und des Arbeitskräftepotentials ; die Vermittlung und Anwendung der Kenntnisse ; die Nachfrage und der Markt ; die Entwicklung des Industriesektors. Alle politischen Initiativen sollten sich gegenseitig ergänzen und verstärken. Ausgehend von diesen Zielvorstellungen schlägt die EU ein Orientierungsprogramm vor.

**THERAPEUTISCHE INNOVATIONEN UND AUSGEGLICHENE SOZIALKASSEN**

**Arzneipreise im internationalen Vergleich : Frankreich auf mittlerem europäischen Niveau ?**

*Christine de Mazières*

In Frankreich sind die Preise der meisten Medikamente staatlich festgesetzt. Dies erklärt den Verdacht der meisten Industriellen, dass ihre Innovationsbemühungen nicht angemessen belohnt werden, und denjenigen der Staatsorgane, dass sie ihr öffentliches Gesundheitswesen teurer bezahlen als andere Länder.

**Für eine Kultur der wirtschaftlichen Bewertung der Gesundheitsprodukte durch die Staatspolitiken**

*Claude Le Pen*

In gewissen Ländern, insbesondere im Vereinigten Königreich, ist die wirtschaftliche Bewertung anerkannt und in die Gesundheitspolitik integriert. In Frankreich hingegen spielt sie in der offiziellen Doktrin der Kostenrückerstattung und der Tarifgestaltung von

Gesundheitsgütern kaum eine Rolle. Oft wird auf die geringe Verlässlichkeit der Studien hingewiesen. Doch die Ablehnung der wirtschaftlichen Bewertung führt zu Defiziten und zu Ungereimtheiten. Dies muss unbedingt ins Bewusstsein gebracht werden.

**Die Generika : von den Erwartungen zur Wirklichkeit**

*Romain Lesur*

Die Entwicklung der Generika stellt eine bedeutsame Perspektive für Kosteneinsparungen für die öffentlichen und privaten Versicherer dar. Es ist also ein aktuelles Anliegen, die Akteure dazu zu veranlassen, sie zu benutzen. Doch das Modell des Nachahmerprodukts könnte dem Aufkommen der Biotechnologien zum Opfer fallen.

**Der parallele Handel mit Medikamenten in der EU : eine nützliche Plage ?**

*Blandine Fauran*

Die gemeinschaftliche Rechtsprechung hat in den vergangenen dreißig Jahren den parallelen Einfuhren von Medikamenten wohlwollend zugestimmt, doch nun ist festzustellen, dass die Vorteile für die Errichtung Europas, für Staaten und Patienten, sehr begrenzt sind, vergleicht man sie mit den Nachteilen für die Forschungstätigkeit innovierender Unternehmen. Diese Betrachtungsweise, die unter dem Gesichtspunkt der Entwicklung des gemeinsamen Marktes durch stark integrierte Staaten mit funktionierenden Gesundheitssystemen annehmbar war, wird in einem erweiterten Europa in Frage gestellt. Ein grundlegender Umschwung in der Rechtsprechung ist wünschenswert.

**SCHLUSSFOLGERUNG**

**Kann Frankreich wettbewerbsfähiger und attraktiver für die pharmazeutischen Industrien werden ?**

*François Rain*

Frankreich ist seit zehn Jahren der wichtigste Arzneihersteller Europas. Unübersehbar sind jedoch die Zeichen der Besorgnis, insbesondere hinsichtlich der Forschung und der neuen Gesundheitstechnologien. Diese Industrien, die sich in einem tiefgreifenden Wandlungsprozess befinden, gehören wohl zu den verheißungsvollsten dieses Jahrhunderts. Machen wir aus der Not eine Tugend. Um unser Land für diesen Sektor attraktiv zu machen, kommt es im Wesentlichen darauf an, nicht nur technische Maßnahmen zu treffen, sondern Entschlossenheit und eine klare strategische Vision unter Beweis zu stellen. Andere Länder haben diesen Schritt getan. Worauf warten wir noch ?

**Zur Würdigung von Jean Marmot**

*Philippe Seguin*

**Diese Nummer wurde von Pierre-Noël Lirsac koordiniert**

# A nuestros lectores de lengua española...

## MEDICAMENTOS E INNOVACIÓN. FORJANDO EL NUEVO MODELO FRANCÉS

### Prólogo

*Jean-Pierre Raffarin*

### UNA INDUSTRIA EN PLENA MUTACIÓN

#### Industria farmacéutica: el papel de la innovación

*Jean-Michel Yolin*

Las actividades de las empresas farmacéuticas incluyen, dependiendo de la cadena de desarrollo del medicamento, desde la innovación hasta el mercado, con actores muy diversos, aunque a veces sean complementarios. La renovación de la actividad francesa en este sector implica intervenir en las fases iniciales del desarrollo de los medicamentos. La presencia de una red de *start-ups* es una de las principales condiciones para la implantación de las empresas farmacéuticas, cuyo negocio principal consiste en llevar al mercado las moléculas innovadoras descubiertas por las *start-up*.

#### Investigaciones y medicamentos: revoluciones científicas y evoluciones multiformes de las empresas

*Bernard Lemoine*

Una nueva era científica se presenta a la investigación farmacéutica: una mayor complejidad, un crecimiento exponencial de los costes de desarrollo y una pluridisciplinariedad necesaria tienen implicaciones en términos de estructura de las empresas y de organización de la investigación. Cabe anotar que Francia, a pesar de sus ventajas reales, no dispone actualmente de un "polo de excelencia" capaz de competir en el plano mundial y de hacer que la industria farmacéutica pueda beneficiar de la multiplicación de empresas emergentes e innovadoras en las técnicas de punta.

#### El futuro de la investigación europea en el campo farmacéutico

*Jean-François Dehecq*

Europa dispone de una base científica muy sólida pero poco apoyo a la investigación y a los investigadores. El futuro de la investigación farmacéutica debe incluir una retribución equitativa de la innovación que debe considerarse como una inversión y no como una carga. La innovación es fuente de competitividad. La competitividad industrial y la salud pública no son objetivos incompatibles sino complementarios.

### LOS DESAFÍOS POR ENFRENTAR

#### Un acceso más temprano a los medicamentos

*Patrick Le Courtois*

Gracias a una revolución reciente de la reglamentación farmacéutica europea y a las nuevas prácticas administrativas, en especial el procedimiento centralizado de la Agencia europea del medicamento, responsable de la evaluación de los productos biotech, los pacientes podrán tener acceso a los medicamentos con mayor rapidez. El ahorro de tiempo real se hará sobre todo en las

fases anteriores y posteriores a la autorización de lanzamiento al mercado.

#### La integración a un espacio europeo de investigación clínica en oncología

*Véronique Diéras y Pierre Bey*

La investigación clínica constituye una de las claves de los datos de la investigación fundamental sobre las prácticas clínicas. Esta investigación es esencial para mejorar los conocimientos biológicos y médicos, y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, ofreciendo la mejor garantía de seguridad y eficacia para los pacientes. Por otra parte, también cumple un gran papel federador. El apoyo económico de la investigación clínica a través de fondos públicos es indispensable. En Francia, el Instituto nacional de lucha contra el cáncer permitirá esta ayuda al financiar proyectos dentro del contexto de las redes de excelencia, conocidos como los *canceropôles*.

#### ¿Francia se ha convertido únicamente en un distribuidor de medicamentos?

*Francis Fagnani, François Saint-Cast, Sabine Gadenne, Jean-Luc Hertz, y Véronique Ameyé*

No sólo las empresas farmacéuticas extranjeras no crean más centros de investigación en Francia sino que además han lanzado un movimiento de deslocalización. Las consecuencias para la economía francesa de dicho movimiento son considerables. Este estudio, realizado en colaboración con el laboratorio Aventis, trata de cuantificar los efectos macro-económicos potenciales de la deslocalización de las actividades de Investigación y Desarrollo y de producción farmacéutica.

#### Europa trata de recuperar su retardo en biotecnologías

*Philippe Pouletty*

Europa ha acumulado un retardo considerable en el sector estratégico de las biotecnologías. Muy lejos del nivel de los Estados Unidos, Europa podría verse superada por China si no se pone remedio a una subalimentación económica crónica, explicable principalmente por el bajo capital de riesgo, la ausencia de un mercado bursátil europeo para los valores tecnológicos de crecimiento y los bajos niveles de excelencia y productividad de la investigación. Sin embargo, Francia y Europa todavía pueden ganar buenos lugares en la carrera gracias a reformas estructurales con fuerte impacto.

#### APOYO A LA INNOVACIÓN: LA EFICACIA DEL MODELO FRANCÉS EN TELA DE JUICIO

#### Sobre el papel directivo de los Estados Unidos en el mercado farmacéutico

*Antoine Masson*

Las grandes evoluciones de la dinámica de la oferta farmacéutica en los países de la OCDE se originan en los Estados Unidos. Se trata del aumento de los costes y de la duración de Investigación y Desarrollo, del desarrollo del mercado de los medicamentos genéricos y de la reducción de los plazos de aprobación de los nuevos medicamentos.

#### Encadré: Francia vista por las *big pharma* estadounidenses

*Frédéric Champavere*

### **Políticas públicas eficaces de apoyo a la innovación farmacéutica: el caso del Reino Unido y España**

*Antoine Masson*

El reino Unido y España han puesto en marcha, en asociación con los industriales, políticas a favor de la industria farmacéutica innovadora. Estas políticas son eficaces, a juzgar por el aumento de los gastos de Investigación y Desarrollo de las empresas farmacéuticas en estos países. ¿Francia podría sacar provecho de la experiencia de sus dos vecinos?

### **Las políticas de innovación de los estados miembros de la Unión Europea en el campo de las biotecnologías**

*Dr. Thomas Reiss y Elena Prats*

En el proceso de innovación del sector biotecnológico, existen cuatro campos de intervención política: el desarrollo de la base de conocimientos y de recursos humanos; la transmisión y aplicación de conocimientos; la demanda y el mercado; y el desarrollo del sector industrial. Todas las iniciativas políticas deberían ser complementarias y reforzarse mutuamente. Teniendo presente este enfoque, la Unión Europea sugiere un marco de orientación.

### **INNOVACIONES TERAPÉUTICAS Y EQUILIBRIO DE LAS CUENTAS SOCIALES**

#### **Comparaciones internacionales de los precios de los medicamentos: ¿Francia está en el nivel medio europeo?**

*Christine de Mazières*

En Francia, el estado fija la mayor parte de los precios de los medicamentos. De ahí la desconfianza de los industriales, que creen no ser remunerados justamente por el esfuerzo de innovación. También existe una desconfianza de los poderes públicos, que creen pagar la sanidad pública más caro que en el extranjero.

#### **Hacia una cultura de la evaluación económica de los productos de salud por las políticas públicas**

*Claude Le Pen*

En ciertos países, principalmente en el Reino Unido, la evaluación económica se reconoce e integra a la política de sanidad. Por el contrario, en Francia, la doctrina oficial en materias de reembolso y de tarificación de los bienes sanitarios no se refiere a estas políticas. Frecuentemente se evoca la poca credibilidad de los estudios. No obstante, el rechazo de la evaluación económica lleva a situaciones

sin salida e incoherentes. Para salir de esta situación se requiere una toma de conciencia general.

### **Los medicamentos genéricos: expectativas y realidades**

*Romain Lesur*

El desarrollo de los medicamentos genéricos representa una perspectiva de ahorro considerable para los aseguradores públicos y privados. Actualmente la cuestión es incitar los diferentes actores a utilizarlos. Ahora bien, el modelo del medicamento genérico podría ser víctima de la llegada de las biotecnologías.

### **El comercio paralelo de los medicamentos en la Unión Europea: ¿un mal inevitable?**

*Blandine Fauran*

Después de treinta años de jurisprudencias comunitarias favorables a las importaciones paralelas de medicamentos, podemos ver que los beneficios que aportan a la construcción europea, a los Estados y a los pacientes son muy pocos con relación a los inconvenientes que suponen para las empresas innovadoras en detrimento de la investigación. Este enfoque, aceptable en una óptica de progreso de mercado común entre Estados altamente integrados y en ausencia de problemas de sanidad pública mayores, se pone en tela de juicio en la Europa de los 25. Habría que pensar en un cambio radical de las jurisprudencias.

### **CONCLUSIÓN**

#### **¿Es posible hacer que Francia sea más competitiva y atractiva para las industrias farmacéuticas?**

*François Rain*

Desde hace diez años, Francia es el primer productor europeo de medicamentos. Sin embargo, se evidencian signos de inquietud, en particular en lo que se refiere a nuevas tecnologías aplicables a la sanidad. Esta industria, en pleno cambio, es sin duda una de las más prometedoras de este siglo. Hagamos de la necesidad virtud. Para hacer que Francia sea más atractiva para estas actividades, además de medidas técnicas, lo importante sería afirmar una voluntad y una visión estratégica clara. Otros países lo han hecho. ¿Qué está esperando Francia para hacerlo?

#### **Homenaje a Jean Marmot**

*Philippe Seguin*

**Este número ha sido coordinado por Pierre-Noël Lirsac**

## НАШИМ ЧИТАТЕЛЯМ, ГОВОРЯЩИМ ПО-РУССКИ

### Медикаменты и новаторство: создать новую французскую модель

#### Введение

*Жан-Пьер Раффарен*

### Коренные преобразования в промышленности

#### Фармацевтическая промышленность: роль новаторства

*Жан-Мишель Йолен*

Деятельность фармацевтических предприятий идет, в зависимости от цепочки развития медикамента, от новаторского предложения до выхода на рынок, и включает самых различных взаимодополняющих участников процесса. Усиление притягательности Франции предполагает вступление в этот процесс на ранних этапах разработки медикаментов. Присутствие сети новых фирм — одно из основных условий для внедрения фармацевтических предприятий, специальностью которых является введение на рынок новаторских молекул, открытых этими новыми фирмами.

#### Исследования и медикаменты: научные революции и многообразные эволюции предприятий

*Бернар Лемуан*

Новая эпоха открылась для научного поиска в области фармацевтики: растущая сложность, неуклонный рост стоимости развития, необходимая междисциплинарность имеют важные последствия в смысле структуры предприятий и организации научных исследований. Следует констатировать, что несмотря на очевидные преимущества Франция сегодня не располагает «полным превосходством», способным заявить себя на международной арене и позволить промышленности медикаментов использовать многочисленные новые передовые предприятия для внедрения новейших технологий.

#### Будущее европейского научного поиска в фармацевтической области

*Жан-Франсуа Дезж*

Европа располагает значительной научной базой, но оказывает слишком малую поддержку научному поиску и исследователям. Будущее фармацевтических исследований зависит от справедливой оплаты новаторства, которое должно рассматриваться как инвестиция, а не как затрата. Новаторство является источником конкурентоспособности. Промышленная конкурентоспособность и общественное здоровье являются несовместимыми, а взаимодополняющими целями.

#### Принять вызов

#### Сделать возможной скорейшую доступность медикамента

*Патрик Ле Куртуа*

Благодаря недавней эволюции европейской фармацевтической регламентации и новым административным практикам, в частности централизованной процедуре Европейского агентства по медикаментам, отвечающего за оценку биотехнологической продукции, пациенты смогут быстрее получать доступ к новым медикаментам. В частности, следует ожидать выигрыш во времени на этапах, предшествующих и следующих за разрешением выпуска на рынок.

#### Интегрироваться в европейский клинический и онкологический научный поиск

*Вероника Дьерас и Пьер Бей*

Клинический поиск является одним из ключевых моментов передачи данных фундаментальных исследований в клиническую практику. Он крайне важен для улучшения биологических и медицинских знаний и развития новых терапевтических стратегий, предлагая лучшую гарантию безопасности и эффективности для пациентов. Кроме того, он играет важную объединяющую роль. Необходима финансовая поддержка клинических исследований со стороны государственных фондов. Во Франции Национальный институт рака обеспечит эту помощь, финансируя проекты в рамках так называемых «полосов исследований в области раковых заболеваний».

#### А что, если Франция всего лишь прилавок для рздачи медикаментов?

*Франсис Фаньяни, Франсуа Сент-Каст, Сабина Гаден, Жан-Люк Герц и Вероника Амей*

Мало того, что иностранные фармацевтические предприятия не создают более центров научных исследований во Франции, но они даже начинают движение по сворачиванию деятельности в стране. Последствия продолжения такой тенденции для французской экономики являются значительными. Настоящее исследование, проведенное в сотрудничестве с лабораторией АVENTИС, пытается определить потенциальные макроэкономические эффекты переноса из Франции деятельности в области научных исследований и производства медикаментов.

#### Нагнать отставание в области биотехнологий

*Филипп Пулетти*

В Европе отмечается значительное отставание в стратегическом секторе биотехнологий. Ее значительно опередили Соединенные Штаты, она может также оказаться позади Китая, если не бороться с хроническим недостатком финансирования, что объясняется, в частности, слабостью капитала риска, отсутствием европейского биржевого рынка для технологических ценностей и низким уровнем эффективности научного поиска. Однако, Франция и Европа еще могут вернуться на достойное их место в гонке благодаря структурным реформам, обладающим сильным влиянием.

#### Поддерживать новаторство: эффективность французской модели под вопросом

#### О ведущей роли США на рынке медикаментов

*Антуан Массон*

Значительные феномены эволюции динамики предложения лекарств в странах ОЭСР имеют своим источником Соединенные Штаты. Речь идет об увеличении стоимости и продолжительности научных исследований, развитии рынка нефирменных медикаментов и сокращении сроков утверждения выпуска новых лекарств.

#### В рамке: Франция глазами американских «фармацевтических гигантов»

*Фредерик Шампавер*

#### Эффективная государственная политика поддержки фармацевтического новаторства: пример Великобритании и Испании

*Доктор Тома Рейсс и Елена Пратс*

Существует четыре поля политического вмешательства в процесс новаторства сектора биотехнологий: развитие базы знаний и человеческих ресурсов; передача и применение знаний; спрос и рынок; развитие промышленного сектора. Все политические инициативы должны быть дополняющими и взаимно укрепляющими. Именно с этой точки зрения Европейский Союз и предлагает определение направления деятельности.

## **Терапевтическое новаторство и равновесие социальных счетов**

**Международное сравнение цены медикаментов: находится ли Франция на среднем европейском уровне?**

**Кристина де Мазьер**

Цена большинства французских медикаментов устанавливается государством. Отсюда сомнение промышленников в том, что их новаторские усилия вознаграждаются должным образом. Со своей стороны, государственные власти полагают, что платят за здоровье общества больше, чем другие государства.

**К культуре экономической оценки медицинской продукции государственными политиками**  
**Клод Ле Пен**

В некоторых странах, например, в Великобритании, экономическая оценка признана и включена в политику здравоохранения. Во Франции, напротив, официальная доктрина в области возмещения и тарификации медицинских средств не принимает во внимание такую оценку. Часто ссылаются на неубедительность исследований. Однако, отказ от экономической оценки ведет к тупикам и непоследовательности. Необходимо осознание этой проблемы.

**Нефирменный медикамент: от ожиданий к реальности**  
**Ромен Лезюр**

Развитие медикаментов, патент на которые принадлежит государству, представляет собой в перспективе значительную экономию для государственных и частных страховых компаний. Следовательно, в настоящее время задачей является поощрение их использования. Но модель нефирменного медикамента может стать жертвой появления новых биотехнологий.

## **Параллельная торговля медикаментами в Европейском Союзе: полезное бедствие?**

**Бландина Форан**

После тридцати лет европейской юриспруденции, благоприятствующей параллельному импорту медикаментов, можно констатировать, что польза, которую он приносит европейскому строительству, государствам и пациентам, весьма ограничена в свете неудобств, которые он причиняет новаторским предприятиям в ущерб научному поиску. Этот подход, приемлемый в свете развития общего рынка между хорошо интегрированными государствами и в отсутствие серьезных проблем общественного здоровья, ставится под сомнение в расширенной Европе. Желательна значительная перестройка европейской юриспруденции.

## **Заключение**

**Возможно ли сделать Францию более конкурентоспособной и притягательной для фармацевтической промышленности?**  
**Франсуа Рен**

Уже десять лет Франция является первым европейским производителем медикаментов. Однако, оснований для беспокойства достаточно, в частности в том, что касается научного поиска и новых технологий, применимых к здравоохранению. Но ведь эта промышленность, находящаяся в процессе значительных преобразований, является, без сомнения, самой многообещающей в нынешнем столетии. Превратим необходимость в преимущество. Чтобы сделать нашу страну притягательной для этой деятельности, кроме технических мероприятий, следует утвердить ясные стратегические волю и видение. Другие страны сделали этот выбор. Чего же мы ждем?

**Памяти Жана Мармо**  
**Филипп Сеген**

**Координатор номера: Пьер-Ноэль Лирсак**

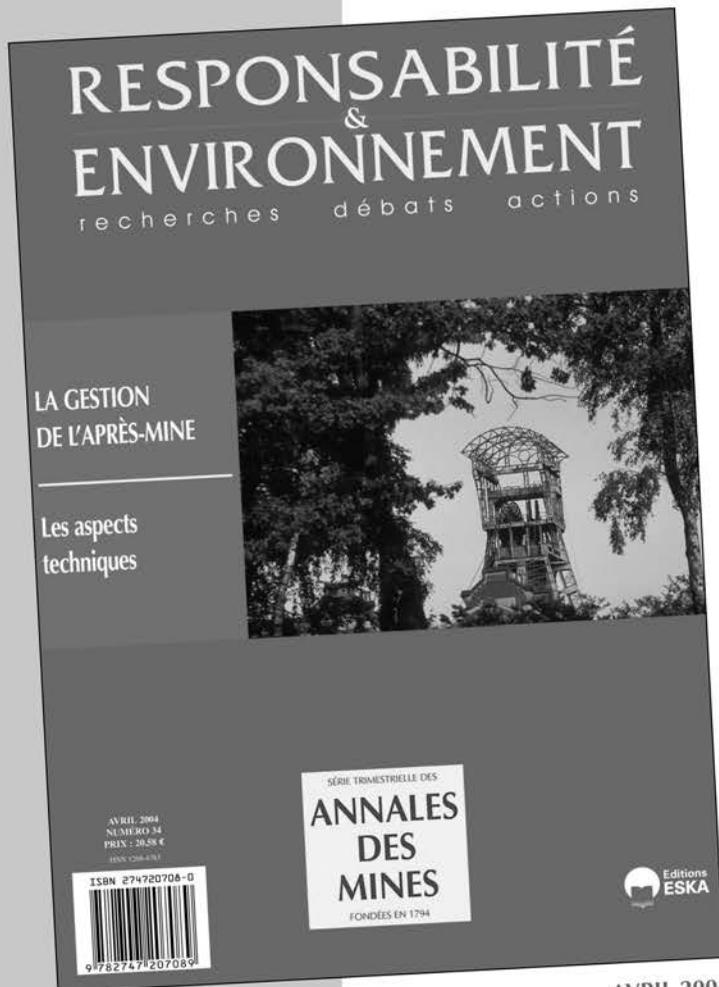


# RESPONSABILITÉ & ENVIRONNEMENT

recherches débats actions

## SOMMAIRE

- Les méthodes d'exploitation du domaine salifère. Une expertise internationale  
*Pierre Berest, Bill Diamond, Antoine Duquesnoy, Gérard Durup, Bernard Feuga, Lothar Lhoff, avec la collaboration de Ignace Salpeteur*
- Résurgence des mines souterraines abandonnées. Approche prédictive de l'évolution de la teneur en fer selon Paul L. Younger  
*Jacques et Katia Laversanne*
- Les activités minières à Salsigne : historique et réaménagement  
*Claude Sauzay*
- Aperçu et expérience de la conduite technique de l'après-mine  
*Jean-Charles Besson*
- De l'exploitation à l'aménagement du sous-sol  
*Pierre Duffaut*



AVRIL 2004  
ISSN 1268-4783  
ISBN 2-7472-0708-0

## BULLETIN DE COMMANDE

A retourner aux Éditions ESKA, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 PARIS

Tél. : 01 42 86 55 73 - Fax : 01 42 60 45 35 - <http://www.eska.fr>

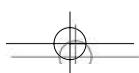
Je désire recevoir ..... exemplaire(s) du numéro de Responsabilité & Environnement avril 2004 - numéro 34 (ISBN 2-7472-0708-0) au prix unitaire de 20,58 € TTC.

Je joins  un chèque bancaire à l'ordre des Éditions ESKA  
 un virement postal aux Éditions ESKA CCP PARIS 1667-494-Z

Nom ..... Prénom .....

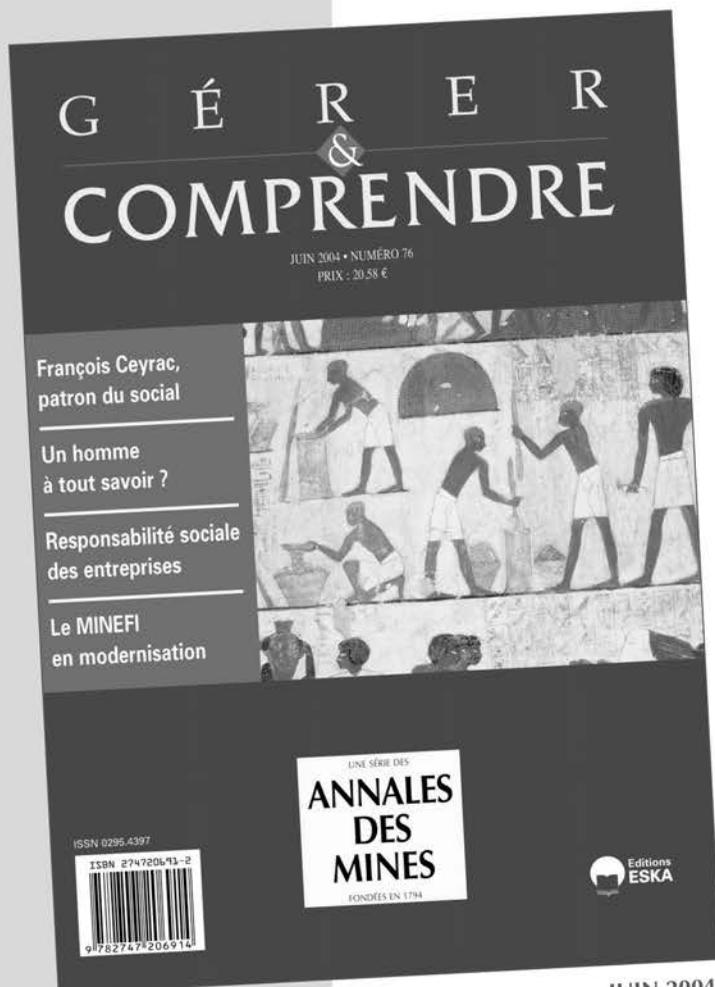
Adresse .....

Code postal ..... Ville .....



# G É R É R & COMPRENDRE

## SOMMAIRE



JUN 2004  
ISSN 0295.4397  
ISBN 2-7472-0691-2

- FRANÇOIS CEYRAC : LE PATRON DU SOCIAL  
Entretien mené par Bernard COLASSE et Francis PAVÉ
- DYNAMIQUE DE MISE EN ŒUVRE D'UNE FONCTION LOGISTIQUE : LE CAS DU GROUPE MANITOU  
par Thierry SAUVAGE
- UN HOMME À TOUT SAVOIR ?  
LES LIMITES DE L'APPROCHE PAR LES CONNAISSANCES  
Le cas exemplaire de l'outillage de mise en forme  
par David URSO et Béatrice VACHER
- QUELS INDICATEURS POUR LA RESPONSABILITÉ SOCIALE DES ENTREPRISES ?  
par Sylvie FAUCHEUX et Isabelle NICOLAI
- POUR COMPRENDRE LES ENJEUX DU TRAVAIL  
par Jean-Marc WELLER
- LA BOITE À OUTILS DU SENSEMAKING  
par Mathias SZPIRGLAS
- LA CULTURE COMME RESSOURCE  
par Francis PAVÉ
- L'ACCES A LA PUISSANCE ÉCONOMIQUE DE BERNARD ARNAULT, (1974-1989)  
par Michel VILLETTE
- LE MINEFI EN MODERNISATION. LE CAS DU RÉSEAU D'INFORMATION ÉCONOMIQUE À L'ÉTRANGER  
Entretien avec Jean-Yves BAJON, sous-directeur de l'Information économique à la Direction des Relations Économiques Extérieures  
par Frédérique PALLEZ et Francis PAVÉ

### BULLETIN DE COMMANDE

A retourner aux Éditions ESKA, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 PARIS

Tél. : 01 42 86 55 73 - Fax : 01 42 60 45 35 - <http://www.eska.fr>

Je désire recevoir ..... exemplaire(s) du numéro de **Gérer & Comprendre** juin 2004 - numéro 76 (ISBN 2-7472-0691-2) au prix unitaire de 20,58 € TTC.

Je joins  un chèque bancaire à l'ordre des Éditions ESKA  
 un virement postal aux Éditions ESKA CCP PARIS 1667-494-Z

Nom ..... Prénom .....

Adresse .....

Code postal ..... Ville .....