

L'industrie pharmaceutique française et suisse

Objekttyp: **Group**

Zeitschrift: **Revue économique franco-suisse**

Band (Jahr): **67 (1987)**

Heft 3

PDF erstellt am: **05.08.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

<http://www.e-periodica.ch>

Industrie pharmaceutique : les plus grandes difficultés auxquelles se heurtent les firmes chercheuses viennent de l'État

Frank Bridel,
Journaliste, directeur du magazine *Pharma-Information*, Bâle

Les Suisses pratiquent peu le triomphalisme et l'optimisme. Dans les grandes branches de l'économie, les rapports de gestion des meilleures années comportent toujours au moins un « pourvu que ça dure » à la manière de Laetizia Bonaparte : comme si, dans un pays qui fut pauvre jusqu'au siècle dernier, la peur de la misère était restée au fond d'un chromosome.

Si les lignes qui vont suivre mettent en évidence les difficultés auxquelles les grandes firmes pharmaceutiques suisses doivent faire face, ce n'est pas – du moins pas consciemment ! – que ce chromosome me chatouille. Cette industrie se porte bien, merci. Elle est de celles – rares – que le choc pétrolier et toutes les incertitudes économiques subséquentes n'ont pas gravement endommagées, même si ces événements, mettant fin à un véritable âge d'or, l'ont obligée à des économies – notamment structurelles – dont elle ne songeait pas à se soucier durant les années soixante.

Non : si j'insiste aujourd'hui sur les obstacles que les grandes pharmaceutiques doivent vaincre ou contourner, c'est qu'il paraît utile de les connaître. Ils sont de trois ordres : intrinsèques et inhérents, économique-financiers, politico-administratifs.

La voie ardue de la recherche

Inhérents et intrinsèques, d'abord. Une industrie qui fonde son succès sur l'innovation et entend continuer à prospérer par l'originalité se condamne à la créativité, laquelle ne se trouve pas dans le pas d'un âne. Quand, par dessus le marché, on veut innover dans la lutte contre les maladies, on travaille sur la vie elle-même, avec sa phénoménale complexité et sa place au faite de l'échelle des valeurs. Rien d'étonnant dès lors à ce que la recherche,

« suprême espoir et suprême pensée » de cette industrie, soit aussi difficile, aussi lente, aussi aléatoire et donc aussi coûteuse. Les trois pharmaceutiques bâloises, qui consacrent 15 % de leur chiffre d'affaires à la recherche et au développement, sont heureuses lorsque l'une d'elle peut lancer un grand médicament tous les 2-4 ans...

Or seule l'originalité fait un beau chiffre d'affaires, surtout lorsque le produit nouveau soigne une affection grave, ou très répandue, ou les deux. Ces médicaments-là étant rares et bientôt concurrencés par des imitateurs légitimes ou non, toute grande firme doit une part importante de ses ventes et de son bénéfice à un petit nombre de produits. D'où, à moyen terme prévisible, ou brusquement si un concurrent fait mieux, le genre de risque propre à la monoculture (même si le terme est ici excessif).

L'histoire de l'innovation pharmaceutique peut se résumer ainsi : avant la deuxième guerre mondiale, le début du bond en avant. Dans l'après-guerre, le « boom ». Peu après, les « petits pas » à la Kissinger avec, de temps en temps, un record de saut en hauteur. Depuis quelques années, on nous annonce la deuxième révolution pharmaceutique, due aux techniques nouvelles et à la connaissance améliorée de la chimie de l'organisme, mais les patrons de recherche y voient de nouvelles difficultés : dans l'avalanche des informations qu'acquiert la recherche fondamentale, comment discerner ce qui ouvre une voie prometteuse et comment le savoir assez tôt, avant que la concurrence se soit jetée sur l'apparent filon ?

Prometteuse, aussi indispensable à l'humanité qu'à une industrie de pointe, la recherche pharmaceutique demeurera la première source des difficultés que cette industrie a choisi d'affronter.

Recherche et développement : dépenses dans diverses industries suisses

Dépenses R + D en % du chiffre d'affaires		
	1980	1983
Industrie chimique	10,2	14,5
Industrie des machines, électronique et métallurgique	6,0	6,7
Télétechnique	10,2	11,4
Industrie horlogère	4,0	3,0
Industrie textile et vêtements	2,5	1,9
Industrie alimentaire	} 1,1	0,5
Industrie du papier et des matières plastiques		1,1
Industrie du bâtiment	0,6	0,8
Industrie en moyenne	6,5	6,9



Sandoz : un groupe d'entreprises chimiques de renommée mondiale dont la maison-mère est à Bâle, métropole

de la chimie. Produits chimiques, colorants, produits pharmaceutiques, agrochimiques et diététiques représentent ses principaux domaines de production.



Groupe **Sandoz** France, 14 bd. Richelieu 92500 Rueil-Malmaison tél. 47.32.75.11

L'instabilité des changes

Passons aux problèmes économico-financiers. Le premier, pour les Suisses, c'est l'instabilité des monnaies. A la plupart de leurs concurrents étrangers, le marché national offre le tiers, la moitié, voire davantage, de leur chiffre d'affaires. CIBA-GEIGY, ROCHE et SANDOZ font 96 % de leurs ventes à l'étranger. A-t-on assez glosé – naguère encore négativement – sur les avantages que cette présence mondiale offre aux « multinationales ». On a moins mis en évidence les risques qu'elle comporte. Chaque année, les rapports de gestion signalent d'une part le chiffre d'affaires en monnaies nationales, d'autre part en francs suisses. La différence atteint parfois 15 %. Depuis bientôt deux ans, la chute du dollar a considérablement affecté ces chiffres. Il est vrai qu'ils ne rendent pas compte de toute la réalité : aux États-Unis, le dollar bas réduit les frais des grosses filiales et de leurs grands instituts de recherche, pour les firmes qui en ont. Il permet aussi des acquisitions intéressantes à des prix modérés et des économies sur les achats à faire dans la zone dollar. Mais quand même, la santé des pharmaceutiques suisses – comme celle de tous les grands exportateurs – est étroitement liée à celle du billet vert.

Contraintes étatiques

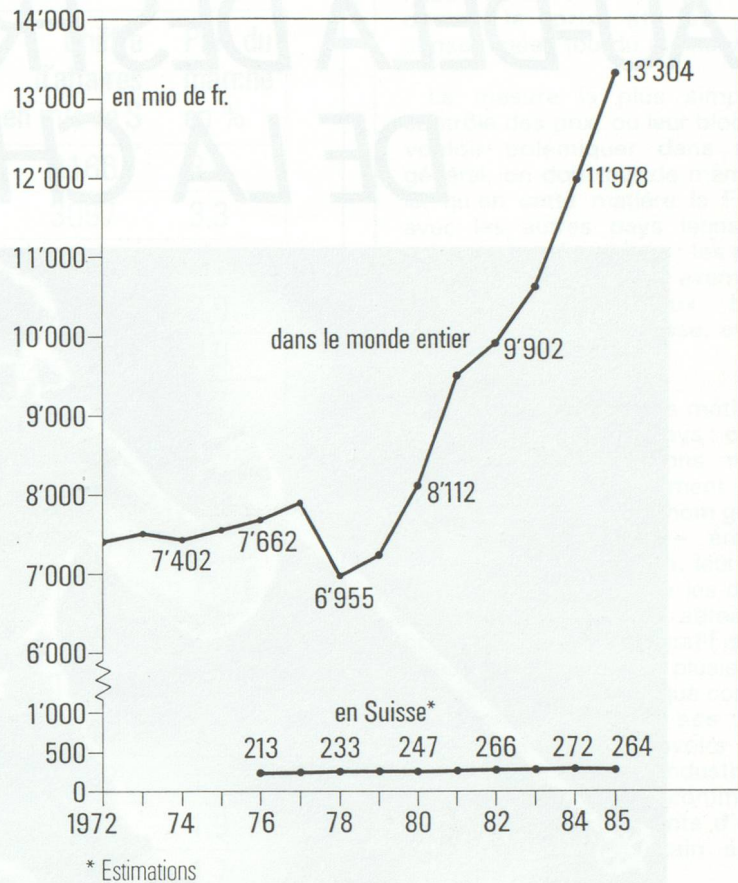
Viennent enfin – last but not least – les contraintes étatiques. Quiconque écrira l'histoire de l'industrie pharmaceutique durant les 10 derniers lustres du deuxième millénaire s'étonnera de voir une industrie de pointe, glorieux fleuron des États les plus avancés, fruit des plus beaux progrès scientifiques, arme la plus puissante contre les maladies... passer son temps à lutter contre les législateurs, les gouvernements et les fonctionnaires.

Paradoxe ? Certes ! Gaspillage de forces et d'argent ? Oh ! combien. Et pourtant, si absurde que soit cette guerre froide, et si souhaitable son apaisement, force est d'admettre que le conflit était fatal.

Dossiers énormes

Pour l'État, l'industrie pharmaceutique ne pouvait pas être libre. D'abord parce que ses produits touchent la santé et que – Paracelse l'avait déjà dit voilà 4 siècles – tout médicament efficace comporte des risques. Donc l'État a le devoir, en l'occurrence comme en maint autre domaine, de protéger ses admi-

Chiffre d'affaires des trois plus grandes entreprises pharmaceutiques suisses



nistrés. Le problème, comme l'a franchement déclaré le directeur de la Food and Drug Administration (autorité américaine chargée de délivrer ou de refuser les autorisations de mise sur le marché des médicaments) c'est qu'il y a deux façons de menacer la santé des populations : retarder le lancement d'un médicament sauveur de vies ou l'autoriser trop facilement alors qu'il révélera une toxicité plus grande et plus fréquemment nocive que, pour des raisons de statistiques évidentes, quelques milliers d'essais cliniques n'avaient permis de le prévoir. Bien sûr, la pente naturelle des administrations est d'appuyer sur le frein plutôt que sur l'accélérateur. C'est humain : les médias montent en épingle tous les cas d'effets secondaires graves mais ne s'impatientent pas de voir traîner le lancement d'un grand médicament nouveau. Or les fonctionnaires dépendent des politiciens, qui dépendent du peuple, dont dépendent les médias tout en l'influençant. Où industrie et État s'affrontent, c'est sur la longueur des délais administratifs, la pléthore d'informations exigées à l'appui des demandes d'autorisation (les dossiers ont des dizaines, parfois des centaines de milliers de pages) voire les conditions des expériences et des

contrôles dont la firme doit faire état : les scientifiques les jugent parfois peu conformes aux exigences réelles de la pharmacologie.

Voilà pour la sécurité. Pas de doute : le soin de la garantir, assorti de toutes les complications et lenteurs propres aux administrations, a souvent retardé gravement le lancement de médicaments majeurs et impose à l'industrie des travaux énormes, donc des dépenses élevées en hommes, en énergie et en argent. Le problème est d'autant plus grave que, pour les grandes firmes dont le marché national est minuscule, il n'y a pas un marché mondial, mais des dizaines de marchés nationaux régis par autant d'administrations dont les exigences sont très diverses. Dans ce domaine comme en d'autres, même en Europe, on est bien loin de l'harmonisation.

Soyons juste : il faut reconnaître que, dans la majorité des pays, les fonctionnaires ont pris conscience des risques de la lenteur et savent accélérer les procédures, depuis quelques années, lorsqu'ils se voient proposer un médicament très efficace contre une maladie grave, fréquente et jusqu'alors mal

AU-DELÀ DES FRONTIÈRES DE LA CHIMIE



Vernier et Associés / Printel

La haute compétition est une lutte d'endurance pour les hommes et les matériaux. Une aventure commune où sportifs et chimistes partent sans cesse à la découverte de nouvelles performances.

Avec un budget de recherche de plus de 6 milliards de francs, Ciba-Geigy, un des leaders mondiaux de la chimie fine, est engagé dans la course à la performance avec ses activités colorants et produits chimiques, plastiques, pigments et additifs, pharmacie, agriculture.

Au-delà des frontières de la chimie, Ciba-Geigy mène le combat de l'infiniment petit pour notre santé et notre bien-être.

CIBA-GEIGY

2 et 4, rue Lionel-Terray 92506 Rueil-Malmaison Cedex Tél. : (1) 47.49.02.02 +

Parts du marché mondial occupées par les vingt plus grands producteurs de médicaments

Rang	Entreprise	Pays	Chiffre d'affaires en mio de \$	Part du marché* en %
1	1 American Home Prod.	USA	3166	3,4
2	2 Merck & Co.	USA	3097	3,3
3	3 Hoechst	RFA	2885	3,1
4	4 Bayer	RFA	2730	2,9
5	5 Ciba-Geigy	CH	2719	2,9
6	6 Pfizer	USA	2516	2,7
7	7 SmithKline	USA	2296	2,4
8	8 Eli Lilly	USA	2206	2,3
9	9 Glaxo	GB	2167	2,3
10	10 Sandoz	CH	1901	2,0
11	11 Warner Lambert	USA	1872	2,0
12	12 Abbott	USA	1866	2,0
13	13 Roche	CH	1844	2,0
14	14 Takeda	J	1762	1,9
15	15 Bristol-Myers	USA	1753	1,9
16	16 Upjohn	USA	1593	1,7
17	17 Boehringer-Ingelheim	RFA	1577	1,7
18	18 Rhône-Poulenc	F	1566	1,7
19	19 Sankyo	J	1446	1,5
20	20 Johnson & Johnson	USA	1440	1,5

*Estimations

combattue. L'exemple extrême, c'est celui du SIDA où, vu le caractère massif, dramatique et fatal de l'épidémie, les Américains laissent procéder à des essais de médicament sur les malades dans des délais révolutionnaires, sans se soucier des précautions habituelles.

La pression sur les prix

Venons-en finalement (« in cauda venenum »!) à ce qui est le pire pour l'industrie : l'effort constant de presque tous les États pour réduire, par tous les moyens imaginables, les dépenses en médicaments.

Ici encore, la tendance était inévitable et prévisible. Dès le moment où les collectivités publiques se mettaient à

assumer tout ou partie des frais de santé, elles couraient au déficit et devaient s'efforcer de limiter l'hémorragie. Certes – et l'industrie ne cesse de le répéter – les médicaments ne font, en moyenne générale pour l'O.C.D.E., que moins de 10 % de ces dépenses, et procurent des économies substantielles en remplaçant ou en abrégant, par exemple, maints traitements hospitaliers. Il n'empêche que, dans le complexe de la santé publique, le médicament était une proie prédestinée pour les chasseurs de dépenses : à part les appareils de diagnostic et de thérapeutique, dont le coût global est moindre, le médicament est le seul produit manufacturé, qui se vend à un prix fixe, en quantités précises, tout en constituant un traitement, donc un service... sous une forme matérielle standardisée : plus facile à contrôler que des honoraires ou que la gestion des hôpitaux.

D'où toute une palette de mesures dont l'énumération serait fastidieuse, mais dont l'objectif est toujours de freiner les coûts en agissant sur l'une ou l'autre de leurs composantes, voire les deux : le prix et les quantités consommées (ou du moins vendues).

La mesure la plus simple est le contrôle des prix, ou leur blocage. Sans vouloir polémiquer dans un article général, on doit tout de même signaler ici qu'en cette matière la France est, avec les autres pays latins, dans le peloton des champions : les prix y sont très bas, comparés par exemple à ceux des États plus libéraux : États-Unis, Japon, Allemagne, Suisse, et d'un État très socialisé, la Suède.

Mais nombre d'autres méthodes font fureur dans plusieurs pays : contrôle du volume des prescriptions, restrictions douanières, encouragement aux fabricants de produits sous nom générique – donc aux imitateurs – érosion des brevets (de toute façon, leur durée est mangée pour moitié par les délais de la recherche!), lenteurs administratives non justifiées par l'impératif de sécurité. Dans tous les pays, sur plusieurs fronts, l'industrie pharmaceutique consacre une part importante de ses efforts à négocier avec les pouvoirs publics, à plaider sa cause : une industrie-avocate qui, loin de demander comme d'autres le soutien de l'État, tente d'obtenir ou de défendre un certain espace de liberté.

Telles sont les difficultés de l'industrie pharmaceutique chercheuse, qui ne compte que quelques dizaines de firmes fixées dans 8 pays, face aux milliers d'entreprises réparties partout dans le monde, à la seule exception – presque totale – de l'Afrique. Où il y a disparité, c'est dans la façon dont les États traitent cette industrie. La crainte des industriels européens, c'est que les Japonais, naguère imitateurs, désormais innovateurs, encouragés par l'État autant que les Occidentaux s'en voient découragés, envahissent peu à peu le domaine pharmaceutique, puis le dominant, comme ils l'ont fait dans d'autres secteurs bien connus. Ce jour-là, n'y aura-t-il pas des gouvernants-gribouille pour gémir, puis céder aux démons du protectionnisme, alors qu'il sera de toute façon trop tard pour redresser la barre ?

Les graphiques qui illustrent cet article sont tirés de la brochure « La santé publique en Suisse : prestations, coûts, prix. » Édition 1987.

On peut se procurer gratuitement cet opuscule (43 pages, format poche) auprès de Pharma Information, Birsigs-trasse 4, CH-4054 Bâle.

LES LABORATOIRES DELAGRANGE

au service des malades du monde



LABORATOIRES DELAGRANGE - PARIS

DISTRIBUTEUR : PHARMOS S.A. - 92, rue Saint-Jean - 1211 GENÈVE 11

L'industrie pharmaceutique française face à la concurrence internationale *

Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, Paris

L'industrie pharmaceutique est un secteur de pointe de l'économie française. Elle se trouve placée dans un contexte de très vive concurrence internationale où la capacité à consentir un effort considérable de recherche et d'investissement constitue un élément déterminant du succès.

Les dirigeants et responsables de ce secteur sont avant tout des industriels confrontés à des responsabilités de chefs d'entreprise et à l'impérieuse nécessité de prendre des risques à long terme.

Par ailleurs, le médicament est avant tout un bien industriel soumis à des conditions économiques et techniques d'élaboration et de production extrêmement rigoureuses. C'est donc avec une vision industrielle mondiale qu'il convient d'appréhender les problèmes propres à ce secteur.

Le paysage industriel

Le paysage industriel pharmaceutique a fortement évolué entre le début des années 1950, période à laquelle on dénombrait 1 960 entreprises et 1986, où l'on ne retrouve plus que 338 entreprises dont 15 annexes d'officines. Si l'on tient compte des groupes détenant des participations dans plusieurs entreprises, ce chiffre est à ramener à 200. On est donc passé pour des raisons à la fois réglementaires – ordonnance de

février 1959, introduction de l'AMM en 1978 – et économiques – ouverture de l'industrie pharmaceutique sur le monde et plus particulièrement l'Europe – d'un fourmillement d'entreprises d'origine familiale à une structure économique avec prévalence d'entreprises largement internationalisées et intégrées dans des groupes diversifiés ce qui pour autant ne fait pas de l'industrie pharmaceutique un secteur concentré.

En effet, en 1985, les cinq premières entreprises réalisaient 15 % du chiffre d'affaires total et les cinq premiers groupes 31,2 % avec 34 entreprises.

Cette évolution, marquée par des concentrations et des regroupements, est l'une des caractéristiques de l'**internationalisation de l'industrie pharmaceutique**, avec le développement des échanges internationaux de spécialités ou de principes actifs et celui des implantations françaises à l'étranger ou étrangères en France. En 1984, parmi les entreprises pharmaceutiques installées en France, celles à filiales ou à participations étrangères réalisaient 49,3 % du chiffre d'affaires des spécialités pharmaceutiques et occupaient 44,8 % de l'effectif.

La France n'est pas dans une situation unique, puisqu'en 1982 le marché officiel des spécialités pharmaceutiques, c'est-à-dire vendues au public par un pharmacien dans la CEE (à l'exclusion du Danemark), se répartissait, en fonction de la nationalité des firmes, de la façon suivante :

Firmes américaines: 23,7 %
Firmes allemandes : 21,4 %
Firmes françaises : 20,1 %
Firmes suisses : 10,2 %
Firmes anglaises : 9,4 %

En 1985, l'industrie pharmaceutique employait **69 870 personnes** dont 59 980 directement impliquées aux activités relatives aux spécialités pharmaceutiques à usage humain. Si l'évolution quantitative de l'emploi dans les quinze dernières années a été peu marquée (création de 600 emplois en moyenne chaque année), par contre des modifications qualitatives importantes sont survenues, liées aux mutations technologiques. La tendance est à une évolution vers **des emplois de plus en plus qualifiés**, et ce, aussi bien au niveau des postes de fabrication et d'exécution, dont la part dans les emplois diminue

Concentration du chiffre d'affaires (1) en tenant compte des groupes (2)

	Nombre d'entreprises	% de C.A.	1970		1985	
			Nombre d'entreprises	% de C.A.	Nombre d'entreprises	% de C.A.
Les 5 prem. groupes	20	28,6	34	31,2		
Les 10 prem. groupes	30	39,1	48	42,8		
Les 20 prem. groupes	57	55,0	72	58,9		
Les 50 prem. groupes	106	78,7	130	83,9		
Les 75 prem. groupes	138	87,8	174	93,8		
Les 100 prem. groupes	165	92,4	211	97,7		

(1) C.A. en spécialités pour la médecine humaine.

(2) Groupes connus fin de l'année suivante.

Source : SNIP enquêtes annuelles d'entreprises.

* Cet article est issu d'extraits de deux brochures que nous a adressées le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, à savoir :

• *Le programme de l'industrie pharmaceutique. Une chance pour la France. Novembre 1985. Éditée par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, 88, rue de la Faisanderie, 75116 Paris. Tél. : 45.03.21.01.*

• *L'industrie pharmaceutique en France. Mars 1987. Mensuel « Économie-Géographie », n° 243, publié par l'Institut de l'Entreprise, 6, rue Clément-Marot, 75008 Paris. Tél. : 47.23.90.75.*

avec l'utilisation des machines de plus en plus automatisées, que dans les secteurs commerciaux, de l'informatique ou de la recherche.

La localisation actuelle des emplois reste caractérisée par l'implantation originelle des laboratoires qui se sont développés d'abord dans la **région parisienne (50 % des effectifs)** et dans la région lyonnaise (10 %). La région Centre (11 % des effectifs) a par contre bénéficié du mouvement de décentralisation lié à la vague d'industrialisation des années 1960-1970, ainsi qu'à un degré moindre les régions Aquitaine, Auvergne et Pyrénées.

La recherche

Le secteur de la recherche et du développement occupe 8 656 personnes dont 2 716 sont des chercheurs au sens strict, ce qui représente une augmentation de 12,3 % par rapport à 1983. Les dépenses recherche et développement s'élevaient en 1984 à 5 101 millions de francs (source Direction Générale de la Recherche et de la Technologie). Elles représentent 12,3 % du chiffre d'affaires des entreprises et se répartissent comme suit :

- Recherche fondamentale : 9,1 %.
- Recherche appliquée : 48,4 %.
- Développement : 42,5 %.

Si la recherche est l'une des clefs importantes de la compétitivité économique de l'industrie pharmaceutique, elle nécessite également que les entreprises puissent dégager des marges satisfaisantes. En effet, **en France, les firmes pharmaceutiques financent 83,2 % de la recherche pharmaceutique**, les financements publics ne

7. Localisation de l'industrie pharmaceutique en 1985 (1)

	Effectif total du secteur	(%)	Nombre d'établissements	(%)
Région parisienne	34 887	49,9	365	49,3
Centre	7 788	11,1	52	7,0
Rhône-Alpes	7 166	10,3	58	7,8
Aquitaine	3 179	4,5	35	4,7
Haute-Normandie	2 247	3,2	18	2,4
Midi-Pyrénées	2 104	3,0	24	3,2
Bourgogne	1 931	2,8	16	2,2
Auvergne	1 767	2,5	23	3,1
Picardie	1 277	1,8	8	1,1
Basse-Normandie	1 178	1,7	10	1,4
Alsace	1 099	1,6	14	1,9
Champagne-Ardenne	955	1,4	8	1,1
Nord-Pas-de-Calais	869	1,2	18	2,4
Provence-Côte d'Azur	871	1,2	27	3,6
Pays de Loire	708	1,0	18	2,4
Lorraine	535	0,8	13	1,8
Bretagne	273	0,4	11	1,5
Limousin	253	0,4	5	0,7
Languedoc-Roussillon	174	0,2	8	1,1
Poitou-Charentes	179	0,3	3	0,4
Franche-Comté	45	0,1	1	0,1
Total France	69 485	99,4	735	99,3
Monaco	385	0,6	5	0,7
Total général	69 870 (2)	100,0	740	100,0

(1) Non compris les centres de recherche, juridiquement distincts des centres de production.

(2) Dont 59 980 personnes directement affectées à la production et à la commercialisation des spécialités pharmaceutiques à usage humain.

Source : SNIP enquêtes annuelles obligatoires.

représentant que 0,5 % contre 51,9 % dans la recherche aéronautique, le solde étant constitué de financement de sociétés mères étrangères au profit de leurs filiales en France. Cela signifie qu'une fois découvert et mis au point, le médicament puisse bénéficier d'un prix déterminé de façon équitable. Or, d'après un rapport destiné aux Communautés Européennes, le prix des médica-

ments variait dans la C.E.E. de l'indice 67 en France à l'indice 172 en R.F.A., l'indice 100 étant celui de la moyenne des prix dans la C.E.E.

Cette différence sensible dans le niveau des prix se retrouvait dans le **niveau de rentabilité** des firmes pharmaceutiques suivant leur localisation. Le résultat net après impôt s'établissait

Effort de recherche-développement des principaux secteurs industriels (Dépenses de R. & D. par rapport au chiffre d'affaires)

Branches d'activité économique	1975		1980		1984	
	(%)	rang	(%)	rang	(%)	rang
Construction aéronautique	22,3	1	18,8	1	17,8	1
Matériel électronique	12,7	2	13,5	2	14,2	2
Industrie pharmaceutique	9,5	3	10,9	3	12,3	3
Matériel de traitement de l'information	8,0	4	6,5	4	5,1	5
Industrie chimique	3,7	8	3,3	9	3,8	8
Matériel électrique	3,5	9	2,9	10	3,4	9
Construction automobile	2,5	11	2,9	10	3,4	10
Construction mécanique	2,8	10	2,3	12	3,3	12
Énergie	1,0	20	0,9	20	1,0	19
Ensemble des branches	3,3		3,2		3,6	

Source : DGRT.

Les dépenses de recherche initiées par l'Industrie Pharmaceutique représentent 6,9 % de l'ensemble des dépenses de recherche de l'industrie française.

ainsi à 1,9 % pour les firmes implantées en France (1985), 3,7 % au Japon (1985), 4,3 % en Allemagne (1981), 4,4 % en Italie (1984), 8,0 % en Grande-Bretagne (1984-1985), 10,8 % aux États-Unis (1982).

Du fait d'une rentabilité insuffisante et donc de moyens financiers limités, l'industrie pharmaceutique française, qui était le deuxième découvreur mondial de médicaments dans les années 1960, a vu sa position décliner, passant au **septième rang dans l'innovation pharmaceutique**. Pendant la période 1975-1984, l'ensemble des entreprises pharmaceutiques a commercialisé au niveau mondial 508 produits, dont 180 dans au moins quatre pays différents. Sur ces 180 produits, 69 étaient d'origine américaine, 20 allemande, 16 suisse, 16 belge, 14 japonaise, 13 anglaise et 12 française. La contribution de l'industrie pharmaceutique française reste importante dans les domaines des affections mentales, des thérapeutiques cardio-vasculaires, des antibiotiques et des vaccins.

Cette compétitivité réduite de l'industrie pharmaceutique française s'explique par l'application très stricte de la **réglementation économique applicable aux prix des spécialités remboursables**. En quinze ans, les prix des produits pharmaceutiques ont augmenté deux fois moins vite que l'inflation. Comparés aux autres produits industriels (les produits manufacturés du secteur privé), les prix des spécialités remboursables ont évolué à un rythme réduit de moitié: de 1980 à 1986, + 26 % pour les spécialités remboursables, + 60 % pour les produits manufacturés du secteur privé, d'après les indices de prix I.N.S.E.E.

Le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (S.N.I.P.), dans un



« Prenez intérêt à ces demeures sacrées, demandez qu'on les multiplie. Ce sont les temples de l'avenir ». Louis Pasteur 1868.

Au début du mois d'octobre, à Paris, se sont déroulées un certain nombre de manifestations à l'occasion du **Centenaire de l'Institut Pasteur**: Colloque scientifique international sur le thème « Biologie Moléculaire et Maladies infectieuses » placé sous le Haut Patronage du Président de la République - Exposition grand public du 6 octobre au 15 novembre se tenant à l'intérieur et autour du bâtiment historique de l'Institut Pasteur - Une quinzaine de conférences scientifiques, l'aménagement de la station de métro Pasteur, l'émission d'un timbre-poste et la frappe d'une médaille « spécial Centenaire » en sont les principales composantes.

Fondé en juin 1887, grâce à une souscription internationale, l'Institut Pasteur, reconnu d'utilité publique par le Président de la République, Jules Grévy, est d'après les textes adoptés un établissement scientifique autonome, doté de la personnalité civile, à la fois dispensaire pour le traitement de la rage, centre de recherche pour les maladies infectieuses et centre d'enseignement.

Depuis sa fondation, huit de ses chercheurs ont reçu un prix Nobel pour leurs recherches en immunologie, maladies infectieuses ou biologie moléculaire. Actuellement, l'Institut Pasteur emploie plus de 2 000 personnes, dont 500 chercheurs permanents et environ autant de scientifiques venant chaque année le visiter; son budget pour l'année 1987 est de 500 millions de FF H.T.

Avec ses 9 départements: bactériologie et mycologie, écologie, virologie, immunologie, biochimie et génétique moléculaire, biotechnologies, biologie moléculaire, physiopathologie expérimentale, médecine, l'Institut Pasteur est plus que jamais un « temple de l'avenir ».

rapport remis fin 1985 aux Pouvoirs Publics, a formulé diverses propositions afin de permettre à l'industrie pharmaceutique française non seulement de conserver sa place actuelle dans le commerce international du médicament

mais d'en occuper le troisième rang d'ici la fin du siècle. Quelles sont-elles ?

Tout d'abord bien sûr de « réinventer les liens qui unissent l'industrie pharmaceutique à la Sécurité Sociale depuis la création de cette dernière ». Des hypothèses ont été émises dont une, à laquelle l'industrie pharmaceutique accorde sa préférence, porte sur « la suppression du lien mécanique entre prix de vente et remboursement au moyen de l'institution d'un tarif d'intervention forfaitaire de la Sécurité sociale; l'instauration d'une liberté totale de détermination et d'évolution des prix des médicaments ».

D'autres propositions portent entre autres sur « l'adaptation des procédures d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, la suppression du contrôle préalable de l'information médicale et la suppression de la taxe sur la publicité pharmaceutique ».

En conclusion de ce rapport le S.N.I.P. précise que « l'application de ces orientations mettra l'industrie en mesure de soutenir la concurrence internationale et de consentir les investissements nécessaires pour préparer son avenir ».

Prestations de l'assurance-maladie

	Ensemble des régimes		Régime général	
	(millions de F)	(%)	(millions de F)	(%)
Honoraires privés (Médecins et Dentistes)	48 071	16,3	38 499	16,6
Versements Établissements d'Hospitalisation	153 914	52,3	119 910	51,8
Prescriptions	63 455	21,6	48 128	20,8
dont Pharmacie	41 346	14,0	30 914	13,3
Autres prestations	10 575	3,7	7 867	3,4
Total des soins de santé	276 197	93,8	214 404	92,6
Prestations en espèces (Indemnités journalières)	18 176	6,2	17 188	7,4
Total général maladie	294 372	100,0	231 592	100,0

Source: CNAMTS.

LABORATOIRES ROBAPHARM

(1) 69.28.53.43

Bt I 1 - Avenue du Québec
Z.A. de COURTABŒUF - Local postal 604
91945 LES ULIS CEDEX

Distributeur exclusif pour la Suisse :

COMPAGNIE DE DISTRIBUTION DE PARFUMERIE SA

5, route des Jeunes
Case postale 230
1211 GENÈVE 26

Téléphone : (022) 42.96.00

LANVIN Parfums Paris

Les parfums **CHARLES JOURDAN** Paris

Les cosmétiques **CLARINS** Paris



Laboratoires ZYMA

Tour Albert-1^{er} - 65 av. de Colmar - 92507 Rueil-Malmaison cédex. Tél. : 47.52.97.50

La réglementation française de la mise sur le marché des produits médicamenteux *

par Y. Juillet et H. Desarmenien,
Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, Paris

La mise sur le marché d'un médicament se fait dans un cadre réglementaire précis. Cet encadrement a pour but que la spécialité pharmaceutique réponde à des exigences nécessaires de qualité, d'efficacité et d'innocuité (2,5). Un dossier très complet est établi par le fabricant ; il regroupe l'ensemble des résultats des expertises analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques permettant au ministère de la Santé de délivrer, après avis d'une commission spécialisée, une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.). En application de directives européennes récentes, un certain nombre de dispositions réglementaires ont été modifiées (9). Parfois contraignantes, elles visent à harmoniser le niveau de qualité des produits médicamenteux en Europe (1, 3, 8).

Définitions

Avant d'étudier les mécanismes réglementaires conduisant à la mise sur le marché du médicament, il est nécessaire de donner quelques définitions.

1. Le médicament

L'article L. 511 du Code de la Santé publique donne celle du médicament : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

2. La spécialité pharmaceutique

Cette définition est affinée par celle de la spécialité pharmaceutique dans l'article L. 601 : « On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».

* Cette réglementation est évolutive en fonction des directives européennes.

3. L'A.M.M.

Ce même article donne la précision que : « Aucune spécialité ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si elle n'a reçu au préalable une autorisation de mise sur le marché délivrée par le ministre des Affaires sociales (actuellement de la Santé) ».

Ainsi, aucune spécialité pharmaceutique ne peut-elle être mise à la disposition du malade et du corps médical avant d'avoir obtenu cette A.M.M. Les conditions d'octroi de cette A.M.M. sont données dans la suite de l'article L. 601 : « Elle n'est accordée que lorsque le fabricant justifie :

1. qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative ;

2. qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de sa fabrication en série ».

Ainsi l'A.M.M. n'est-elle donnée à la spécialité que si preuve a été faite par le fabricant :

- de l'efficacité du médicament dans les indications revendiquées ;
- de son innocuité aux posologies recommandées ;

- de bonnes méthodes de fabrication, garantes de la constante qualité industrielle du médicament.

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché

Pour obtenir l'A.M.M., le fabricant doit en faire officiellement la demande selon des modalités précises (art. R. 5128). A l'appui de cette demande, doit être fourni un dossier très complet (art. R. 5129 à R. 5133).

Il comprend (art. R. 5129) :

- la description du mode et des conditions de fabrication ;
- la description des techniques de contrôle de matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ;
- le compte rendu des expertises analytiques, pharmacologiques toxicologiques et cliniques ;
- un échantillon du modèle-vente de la spécialité ou une maquette de conditionnement ;
- copie des autorisations de fabrication de la spécialité (en France ou à l'étranger) ;
- copie de la ou des éventuelles A.M.M. obtenues pour cette spécialité dans d'autres pays.

1. Expertise et expert

En dehors des documents purement administratifs ou concernant la fabrication, l'essentiel du dossier est constitué des expertises analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques.

a) Le cadre réglementaire de l'expérimentation des médicaments est fixé par les articles R. 5117 à R. 5127 du Code de la Santé publique.

L'expertise doit permettre de vérifier qu'un produit susceptible d'être mis sur le marché possède les propriétés définies par l'article L. 601.

Les protocoles déterminant les normes et les méthodes applicables à l'expérimentation sont, en principe, fixés par le ministre chargé de la santé.

b) Les experts (art. R. 5119)

L'expertise est confiée par le fabricant à un expert possédant les qualifications techniques et professionnelles.

Les experts doivent, outre les garanties d'honorabilité, réunir la compétence et les moyens de travail permettant de procéder aux essais.

Ils doivent être indépendants financièrement de la commercialisation du médicament pour lequel ils font l'expertise.

c) **Le programme des expertises** est déterminé par le fabricant et l'expert en fonction des règles de l'article R. 5118. Ces protocoles sont parfois inapplicables ; les modifications apportées doivent être communiquées à l'administration (art. R. 5124). Celle-ci peut, dans un délai de 1 mois, faire opposition à l'exécution du programme.

Avant la réalisation de l'essai, les experts doivent être mis au courant par le fabricant de tous les renseignements disponibles concernant le médicament soumis à l'expertise, être en possession, pour les experts cliniciens, des rapports établis par les experts analystes, pharmacologues et toxicologues, faire pratiquer d'autres essais préalables s'ils les jugent nécessaires (art. R. 5122).

2. L'expertise analytique (art. R. 5130)

L'expertise analytique a pour but de vérifier la validité des techniques de contrôle utilisées par le fabricant :

- contrôle des matières premières ;
- contrôle du produit fini ;
- contrôle en cours de fabrication.

De plus, l'expertise analytique permet de déterminer la durée proposée de conservation du médicament dans des conditions normales de stockage, en se fondant sur les résultats des essais de stabilité.

3. L'expertise toxicologique

Elle évalue la toxicité du médicament chez l'animal :

- toxicité aiguë avec détermination de la dose létale 50 (DL 50), dose unique dont l'administration entraîne le décès de la moitié des animaux ;
- toxicité chronique : administration prolongée (3 à 6 mois) de doses peu élevées de médicaments sur plusieurs espèces animales permettant de préciser les risques à moyen et long terme en fonction des doses utilisées ;
- à titre systématique pour les nouvelles molécules, compte tenu de leur composition chimique ou de leur classe pharmacologique, par d'autres essais de tératogenèse et de mutagenèse.

4. L'expertise pharmacologique

Elle permet d'apprécier l'activité du médicament sur les organes cibles, de déterminer dans une certaine mesure les doses utiles.

Seront également dégagées des notions indispensables concernant la pharmacocinétique, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme.

5. Des dérogations peuvent être accordées dans la constitution du dossier (art. R. 5133)

- Dispense des expertises pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsque la spécialité correspond à une préparation inscrite à la pharmacopée ou au formulaire national.
- Simple documentation bibliographique commentée :
 - pour les spécialités déjà exploitées dont les effets, y compris secondaires, figurent dans la documentation ;
 - pour les spécialités nouvelles renfermant uniquement des principes actifs connus et associés en proportion comparable dans des médicaments déjà expérimentés et exploités.

Dans tous les cas cependant, une expertise analytique et un dossier technique devront être fournis.

6. Déclaration préalable des expertises (art. R. 5126)

L'administration doit être informée de toute mise en route prochaine d'une expertise par une déclaration du fabricant. Si l'administration ne manifeste pas d'opposition dans un délai de 1 mois après l'envoi de la déclaration par le fabricant, l'expertise peut être entreprise.

Doivent être déclarées :

- toutes les expertises cliniques ;
- les expertises analytiques ou pharmacotoxiques dont la méthodologie n'est pas conforme aux protocoles généraux définis par l'administration. La déclaration n'est pas obligatoire lorsque les protocoles sont conformes.

A l'issue de cette déclaration, un numéro d'enregistrement est attribué au produit.

Le double de ces déclarations, en particulier par les expertises cliniques, doit être fourni par le fabricant aux pharmaciens hospitaliers des établissements où a lieu l'expertise.

Les dossiers d'A.M.M. doivent comporter toutes les expertises cliniques. Toute interruption de la procédure doit être motivée et notifiée. En l'absence de cette attestation, un rapport circonstancié doit figurer dans le dossier d'A.M.M.

7. Document de synthèse

Il est systématiquement joint au dossier et dégagé, sous une forme synthétique, les éléments essentiels du dossier aux plans galénique, analytique, toxicologique, pharmacologique, pharmacocinétique et clinique.

La commission d'autorisation de mise sur le marché

Par arrêté du 9 septembre 1978, il a été institué que les décisions concernant la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques seraient prises après avis d'une commission constituée à cet effet (art. R. 5140).

1. Composition

Cette commission, constituée de douze membres titulaires et douze suppléants, au sein de laquelle l'industrie pharmaceutique est représentée par des experts, outre le Directeur de la pharmacie et du médicament, le Directeur de l'I.N.S.E.R.M., le Directeur du laboratoire national de santé ou leurs représentants, comporte des personnalités choisies en raison de leur compétence scientifique, des représentants de l'Académie de médecine et de pharmacie des Ordres des médecins et des pharmaciens, des médecins généralistes.

2. Rôle

La commission étudie l'ensemble du dossier d'A.M.M., assistée de rapporteurs et d'experts. Les expertises analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques sont successivement étudiées. Les délibérations sont secrètes, les membres, les experts et les rapporteurs de la commission y sont tenus.

Les conclusions de cette commission d'A.M.M. sont particulièrement circonstanciées. La qualité et le sérieux de ses travaux assurent aux médicaments qui obtiendront l'A.M.M. une qualité à la hauteur des plus sévères exigences internationales (4).

Exigences et décisions de l'administration

1. Avant le passage devant la commission d'A.M.M. outre la vérification très précise du dossier au plan administratif, en particulier des déclarations d'expertise, l'administration (art. R. 5134) peut :

- procéder à des enquêtes concernant la fabrication du médicament ;
- consulter les experts choisis par le fabricant ou recueillir l'avis d'autres qu'elle désignera ;
- exiger du fabricant des compléments d'expertise aux plans analytique, toxicologique, pharmacologique et/ou clinique.

2. Après l'avis de la commission, l'administration a trois possibilités, outre le sursis à statuer, lié à l'impossibilité pratique de donner un avis circonstancié notifié au demandeur de l'A.M.M.

a) **Octroi de l'autorisation** de mise sur le marché lorsque le dossier est jugé

conforme et que la spécialité pharmaceutique a apporté la preuve de son efficacité et de son innocuité (art. 5135).

L'A.M.M. est donnée pour une durée de cinq ans ; un numéro national lui est attribué ; elle est ensuite renouvelable par périodes quinquennales. La liste des autorisations est publiée au Journal Officiel.

Dans la notification de l'A.M.M. sont précisés la composition, les indications, contre-indications, effets indésirables, précautions d'emploi, posologie et mode d'emploi du médicament.

Les indications notifiées par l'A.M.M. doivent être respectées par le médecin prescripteur qui, s'il ne suit pas ces indications, prend la responsabilité de ses actes.

Le fabricant ou le titulaire de l'A.M.M. n'est pas exonéré par cette décision de sa responsabilité dans la fabrication ou la mise sur le marché du médicament (art. L. 601).

b) Une mesure d'instruction est jugée nécessaire lorsque un ou plusieurs éléments du dossier manquent ou que des éclaircissements paraissent utiles.

c) Le refus de l'A.M.M. Les motivations de ce refus peuvent être diverses (art. R. 5136) :

- Documents et renseignements fournis au dossier insuffisants.
- Intérêt thérapeutique faisant défaut ou insuffisamment justifié.
- Nocivité dans les conditions normales d'emploi.
- Composition qualitative et quantitative non conforme à la déclaration.
- Absence de garantie de la qualité du produit au stade de la fabrication.

3. Les délais (art. R. 5135) : le ministre se prononce dans un délai de 120 jours, exceptionnellement prolongé de 90 jours à compter de la présentation du dossier complet, les demandes de complément de dossier suspendant ce délai.

4. Les recours (art. R. 5140) : la décision de rejet doit mentionner les voies et délais de recours. Le fabricant a d'abord la possibilité d'un recours gracieux soumis à l'avis de la commission qui peut décider de l'entendre afin qu'il puisse exposer ses arguments. Après échec du recours gracieux, les décisions de l'administration peuvent faire l'objet d'un recours contentieux.

Après l'autorisation de mise sur le marché

1. Le renouvellement se fait à la demande du titulaire au moins quatre-

vingt-dix jours avant la date d'expiration de l'A.M.M. Il doit être attesté qu'aucune modification n'est survenue dans les éléments produits lors de la demande initiale (art. R. 5137).

2. Le retrait : l'A.M.M. peut être suspendue (pour un délai qui ne doit pas être supérieur à un an) ou retirée, si les conditions décrites lors de la décision initiale ne sont plus réunies (problème de fabrication, non conformité à la formule lors des contrôles, apparition d'un effet indésirable grave et/ou fréquent) (art. R. 5139).

3. Le changement de titulaire de l'A.M.M. est possible. Il est subordonné à une approbation de l'administration et doit être accompagné d'un dossier (art. 5136). En cas de non-réponse de l'administration, le transfert peut être considéré comme accordé après un délai de deux mois suivant le dépôt de la demande.

4. Des modifications de l'A.M.M. peuvent être demandées. Ce peut être :

- Des modifications techniques :
 - modifications de formule (colorant, aromatisant...);
 - contrôle des matières premières ou du produit terminé ;
 - délai de péremption ;
 - conditionnement ;
 - extension des indications thérapeutiques.
- A ces demandes, doivent être joints un rectificatif du dossier technique et de l'expertise analytique, un complément clinique éventuel.
- Des modifications d'ordre administratif :
 - dénomination de la spécialité ;
 - raison sociale ;
 - lieu de fabrication ou de contrôle.

Elles doivent être déclarées, le dossier comportant, pour le lieu de fabrication, un dossier technique de fabrication et l'expertise analytique.

Autorisation de mise sur le marché et C.E.E.

Les dispositions réglementaires de l'A.M.M. sont en permanence adaptées, en particulier de manière à être en accord avec les directives européennes visant à l'harmonisation des législations relatives aux médicaments, entre les États-Membres de la C.E.E. Ces directives, publiées en 1965 et 1975 constituent la base du texte réglementaire devant être appliquée pour tous les États-Membres pour l'A.M.M. (9). Les premières directives, datées de 1965, ont été d'ailleurs calculées en grande partie sur ce qui existait déjà en France à l'époque.

Le but à atteindre serait une reconnaissance mutuelle des A.M.M. entre les différents États-Membres (10).

Il est actuellement possible (art. R. 5136-1 et R. 5136-2) que des demandes d'A.M.M. puissent être transmises par le Comité des spécialités pharmaceutiques créé par l'article 8 de la directive 75/319.

La spécialité, pour cela, doit avoir obtenu l'A.M.M. dans un premier État-Membre. Les demandes d'A.M.M. doivent concerner au moins deux autres États-Membres. Si des décisions divergentes sont prises par les autres États-Membres, l'avis du Comité des spécialités peut être sollicité sur leurs motifs. A la suite de cet avis, les États-Membres doivent faire connaître la suite donnée à cet avis. Mais actuellement les avis du Comité des spécialités pharmaceutiques ne sont pas contraignants et ne remplacent pas les décisions nationales.

Cette procédure assez complexe est l'une des principales difficultés responsables du nombre jusqu'alors réduit de dossiers déposés.

Il est vraisemblable que des modifications seront bientôt apportées aux directives existantes : en novembre 1980, la Commission de la C.E.E. a proposé « l'introduction de la reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché délivrées par les autorités nationales sur la base de dispositions harmonisées ».

Ce projet a été examiné et admis par le Parlement européen et fait actuellement l'objet de discussions avec les États-Membres.

Conclusion

En accord avec les directives européennes sur l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, la réglementation actuellement en vigueur en France, relativement contraignante, est évolutive. S'il est légitime d'assurer la connaissance la plus parfaite d'une spécialité avant sa mise sur le marché, il n'en est pas moins évident que les exigences administratives nombreuses et complexes conduisent à retarder la mise à disposition des médecins et des malades, des substances médicamenteuses actives et à alourdir le coût de leur étude (7). Une concertation large entre l'administration et l'industrie devrait pouvoir permettre d'éviter l'accentuation de cette tendance. La reconnaissance mutuelle des A.M.M. entre les États-Membres de la C.E.E. permettant d'utiliser les mêmes dossiers pour obtenir une A.M.M. presque simultanée dans plusieurs pays, serait un progrès important.